

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 295/12	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/37983 (43) Date de publication internationale: 16 octobre 1997 (16.10.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00615</p> <p>(22) Date de dépôt international: 4 avril 1997 (04.04.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 08/628,276 5 avril 1996 (05.04.96) US</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53 rue du Docteur-Blanche, F-75016 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BIGG, Dennis [FR/FR]; 8, rue Neuve, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). CHARBIER de LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 75, bis rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR). AUVIN, Serge [FR/FR]; Résidence du-Parc-de-Lormoy, Bâtiment Kerguelen No. 2, F-91240 Saint-Michel-sur-Orge (FR). AUGUET, Michel [FR/FR]; 19, chemin des Terres-Rouges, F-91120 Palaiseau (FR).</p> <p>(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Administratifs et Financiers (S.C.A.F.), Direction de la Propriété Industrielle, 42, rue du Docteur-Blanche, F-75016 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: α_1-ADRENERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS</p> <p>(54) Titre: ANTAGONISTES DU RECEPTEUR α_1-ADRENERGIQUE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Phenylpiperazine derivatives having a high affinity for the α_1-adrenergic receptor and pharmaceutical compositions containing same are disclosed. A method for the use of such derivatives to treat benign prostatic hyperplasia is also described.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Dérivés de la phénylpipérazine ayant une affinité élevée pour le récepteur α_1-adrénergique et compositions pharmaceutiques les contenant. Egalement décrite est une méthode d'utilisation de tels dérivés pour traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

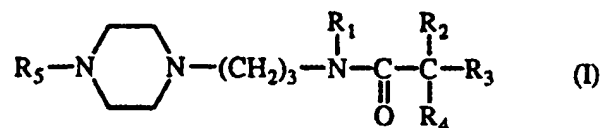
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

ANTAGONISTES DU RÉCEPTEUR α_1 -ADRÉNERGIQUE

Les neurorécepteurs sont considérés comme des entités dynamiques qui constituent un moyen de manipulation clinique accessible. Le neurotransmetteur sympathique norépinéphrine et l'hormone surrénale épinéphrine régulent de nombreuses activités physiologiques au travers d'interactions avec les récepteurs α - et β -adrénergiques. Les récepteurs α_1 -adrénergiques sont les médiateurs de nombre des effets physiologiques des catécholamines, notamment la glycogénolyse, la contraction du muscle lisse vasculaire et génito-urinaire, l'hyperpolarisation du muscle lisse intestinal, la force contractile et l'arythmie cardiaques.

Dans l'un de ses aspects, l'invention concerne un composé de formule I :



dans laquelle :

R_1 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur ;

R_2 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR_6 , $S(O)_mR_6$ (dans lequel m vaut 0, 1, ou 2), $NHS(O)_nR_6$ (dans lequel n vaut 1 ou 2), $OC(O)R_6$, $CONR_6R_7$, NR_6R_7 , ou $N(R_7)C(O)R_6$;

R_3 et R_4 , de façon indépendante l'un de l'autre, représentent l'hydrogène, ou l'un des composés suivants substitués (c'est-à-dire, une à quatre fois sur les atomes de carbone ou d'azote) ou non-substitués : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un aryle, un aryl-alkyle inférieur, un hétérocycle, ou un hétérocycle-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 , CN , NO_2 , CF_3 , un hétérocycle, ou un aryle, ou R_3 et R_4 constituent, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, un aryle ou un hétérocycle substitué (c'est-à-dire en un à quatre endroits) ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, OH , ou un hydroxyl-alkyle inférieur ;

R_5 est un aryle substitué (c'est-à-dire, sur un à quatre atomes de carbone) ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un hydroxyl-alkyle inférieur, un hydroxyl-cycloalkyle, un alcoxy-alkyle inférieur, un alcoxy-cycloalkyle, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 , ou CN ; et

R₆ et R₇, de façon indépendante l'un de l'autre, représentent un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués (c'est-à-dire, sur un à quatre atomes de carbone) ou non-substitués : alkyle inférieur, aryle ou aryl-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, ou un alcoxy inférieur ; dans lequel si R₃ ou R₄ représente un hydrogène, R₂ ne représente pas OH ; ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans l'un des modes de réalisation, R₁ représente l'hydrogène ou un alkyle inférieur, R₂ représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR₆ (dans lequel R₆ représente un hydrogène ou un aryl-alkyle inférieur), SR₆ (dans lequel R₆ est un alkyle inférieur), NH₂, NHSO₂R₆ (dans lequel R₆ est un alkyle inférieur ou un aryl-alkyle inférieur), OC(O)R₆ (dans lequel R₆ est un aryl-alkyle inférieur) ou CONR₆R₇ ou N(R₇)C(O)R₆ (dans lequel R₇ représente un hydrogène et R₆ représente un aryl-alkyle inférieur) ; R₅ représente un phényle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, CN, un halogène, un hydroxy-alkyle inférieur, un hydroxy-cycloalkyle, un alcoxy inférieur-alkyle inférieur, ou OR₆ (dans lequel R₆ est un alkyle inférieur) ; et R₃ et R₄, de façon indépendante l'un de l'autre, représentent un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, ou un aryle, dans lequel ledit substituant est un halogène, OR₆ (dans lequel R₆ est un alkyle inférieur), ou un aryle.

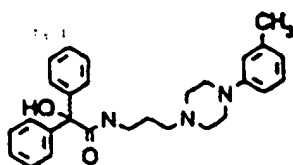
Dans un autre mode de réalisation, R₁ représente un hydrogène et R₅ représente le 2,5-diméthyl-phényle ; R₂ représente OR₆ (dans lequel R₆ représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur) ; et R₃ représente un alkyle inférieur et R₄ représente un phényle.

Dans un autre mode de réalisation, R₃ et R₄, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, constituent un aryle ou un hétérocycle ; R₁ représente un hydrogène et R₅ représente le 2-méthoxy-phényle ou le 2,5-diméthyl-phényle ; et R₂ représente OR₆ (dans lequel R₆ représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur).

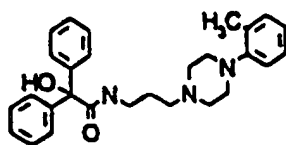
Dans encore un autre mode de réalisation, R₃ et R₄, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, constituent le 9-xanthényle ou le 9-fluorényle.

Les exemples suivants sont des exemples de composés selon la présente invention :

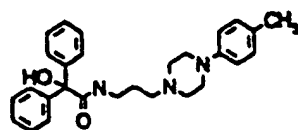
Composé n°



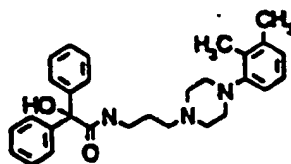
1



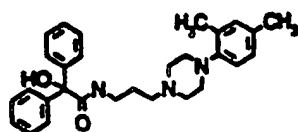
2



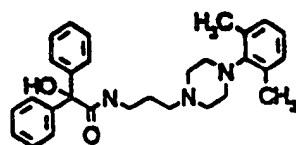
3



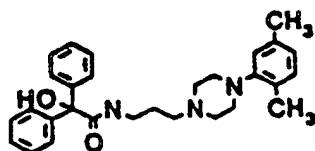
4



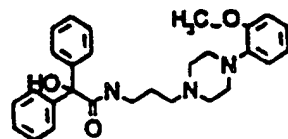
5



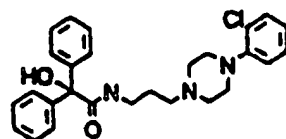
6



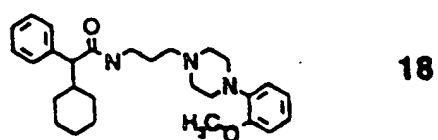
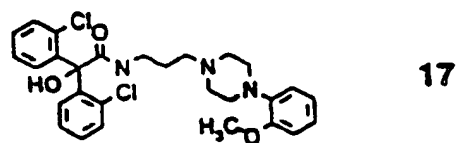
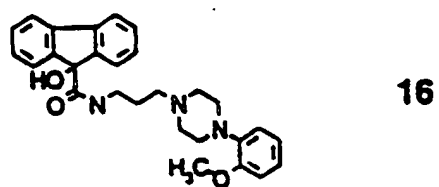
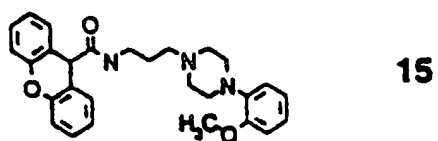
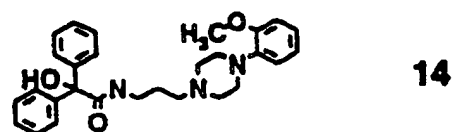
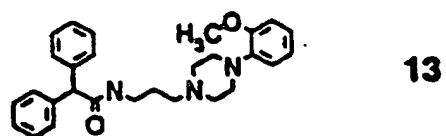
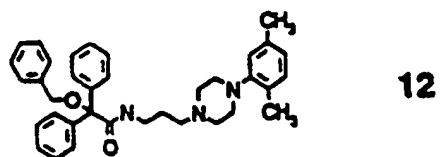
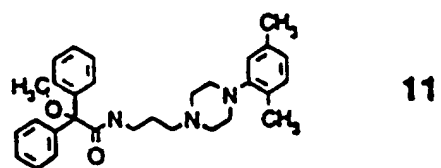
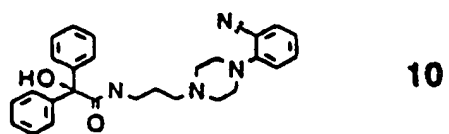
7

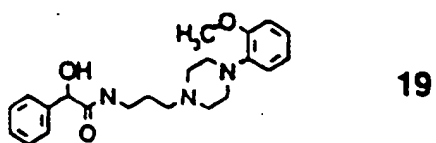


8

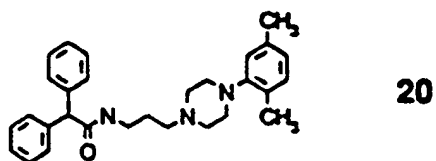


9

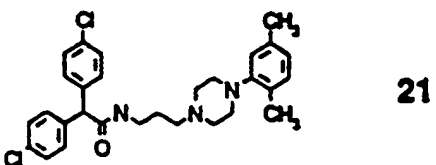




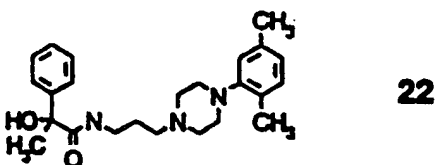
19



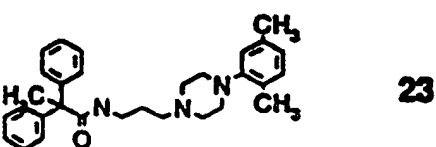
20



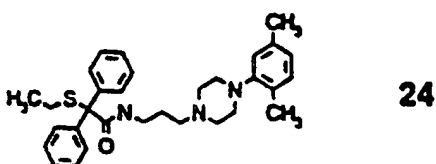
21



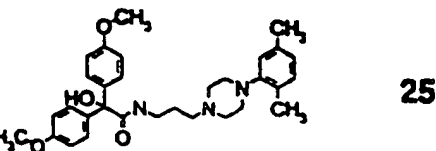
22



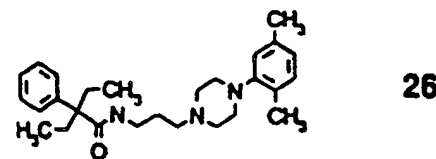
23



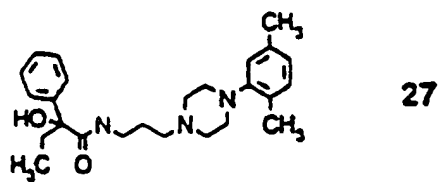
24



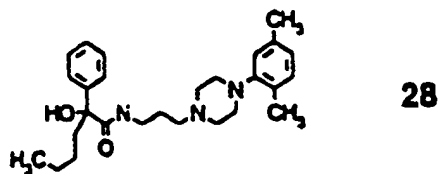
25



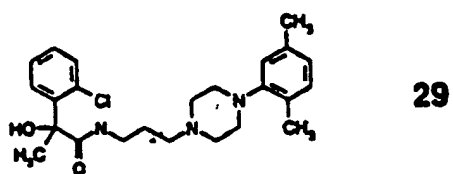
26



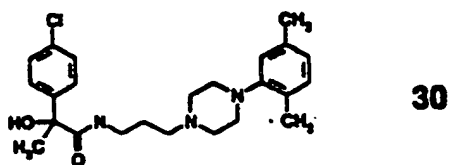
27



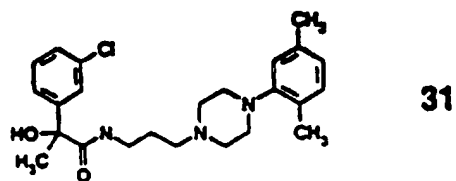
28



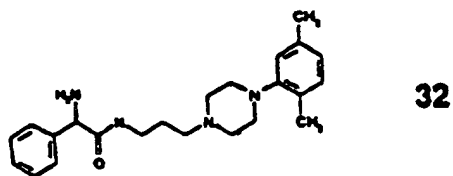
29



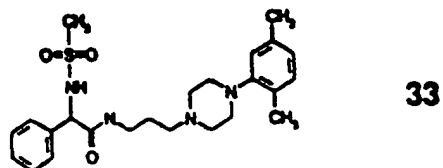
30



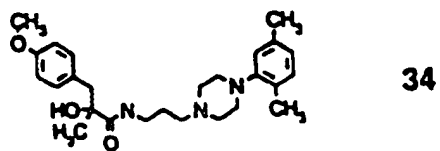
31



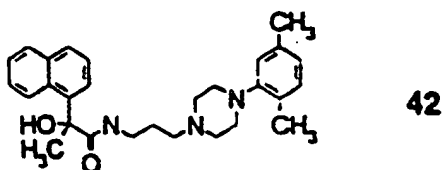
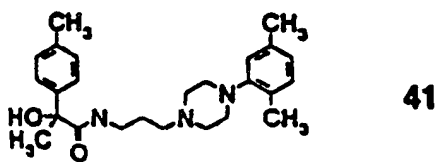
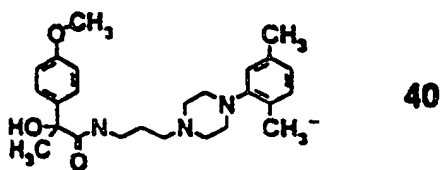
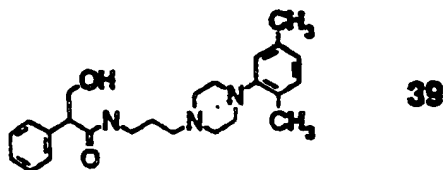
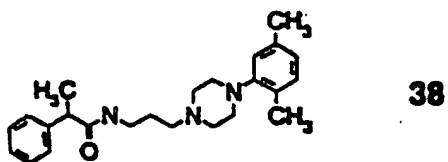
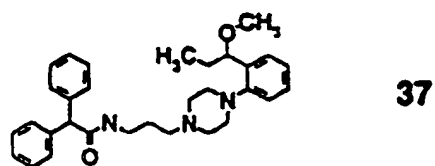
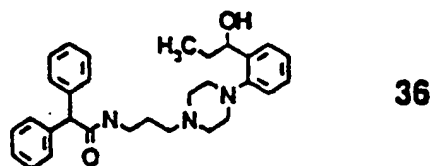
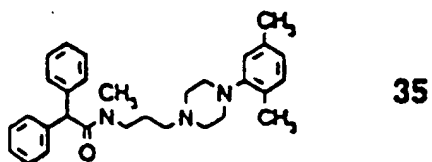
32

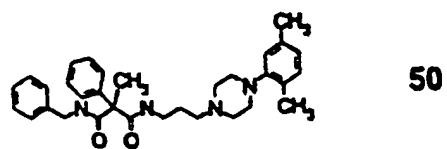
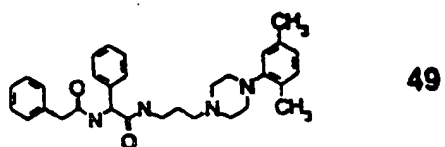
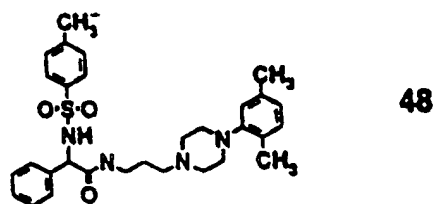
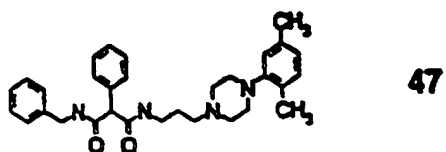
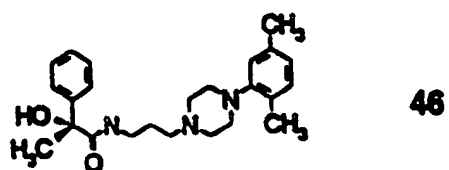
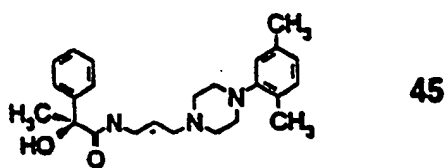
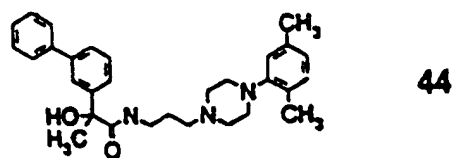
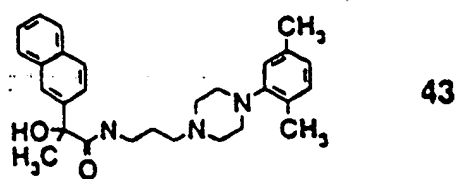


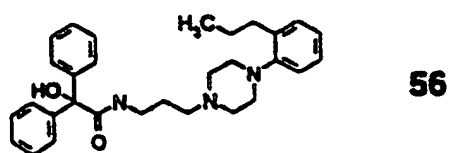
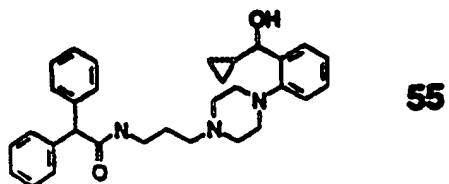
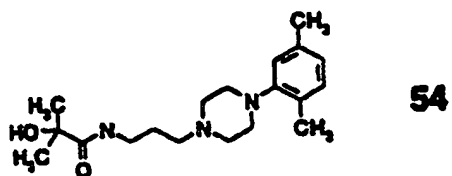
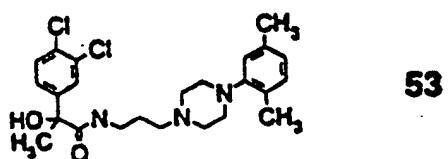
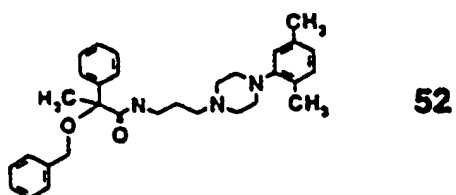
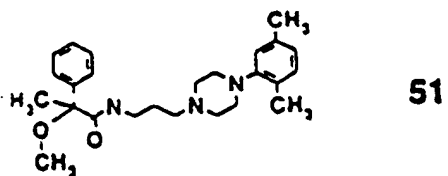
33



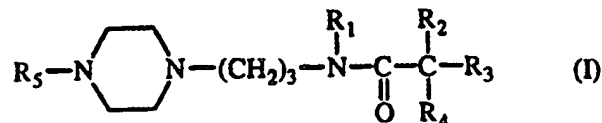
34







Selon un autre aspect, la présente invention concerne l'application à titre de médicaments des produits de formule générale I telle que décrite ci-dessus, ainsi qu'une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule I :



5 dans laquelle :

R_1 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur ;

R_2 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR_6 , $\text{S(O)}_m\text{R}_6$ (dans lequel m vaut 0, 1, ou 2), $\text{NHS(O)}_n\text{R}_6$ (dans lequel n vaut 1 ou 2), CONR_6R_7 , NR_6R_7 , ou $\text{N(R}_7\text{)C(O)R}_6$;

10 R_3 et R_4 , de façon indépendante l'un de l'autre, représentent l'hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un aryle, un aryl-alkyle inférieur, un hétérocycle, ou un hétérocycle-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 , CN , NO_2 , CF_3 , un hétérocycle, ou un aryle, ou R_3 et R_4 constituent, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, un hétérocycle ;

15 R_5 est un aryle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un hydroxyl-alkyle inférieur, un alcoxy-alkyle inférieur, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 ou CN ; et

20 R_6 et R_7 , de façon indépendante l'un de l'autre représentent un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : alkyle inférieur, aryle ou aryl-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, ou un alcoxy inférieur ; ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon un mode de réalisation, R_1 représente un hydrogène, R_5 représente le 2,5-diméthyl-phényle ; R_2 représente OR_6 (dans lequel R_6 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur) ; R_3 représente un alkyle inférieur ; et R_4 représente un phényle.

25 Tel qu'utilisé ici, un "alkyle inférieur" inclut les groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés à la fois linéaires, ramifiés, ou à chaîne droite, ayant de 1 à 6 atomes de carbone. Des exemples de groupes alkyles inférieurs incluent le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, le t-butyle, et similaires.

30 Tel qu'utilisé ici, un "cyclo-alkyle" inclut tout fragment hydrocarboné cyclique non-aromatique ayant de 3 à 10 atomes de carbone dans lequel de 3 à 8 des atomes de carbone constituent un

cycle. Des exemples de tels fragments incluent, mais ne sont pas limités à, le cyclopropyle, le méthyl-cyclopropyle, l'éthyl-cyclopropyle, le cyclobutyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle, le cyclopropyl-méthyle, le cyclopropyl-éthyle, et le cyclohexyl-éthyle.

5 Tel qu'utilisé ici, un "aryle" inclut tout noyau(x) ou cycle(s) carboné stable monocyclique, bicyclique, ou tricyclique comprenant jusqu'à 7 membres dans chaque cycle, dans lequel au moins un cycle est aromatique. Des exemples de tels groupes aryles incluent le phényle, le naphthyle, l'anthracényle, le biphényle, le tétrahydronaphthyle, l'indanyle, le phénanthrényle, et similaires.

10 Tel qu'utilisé ici, un "alcoxy inférieur" inclut les groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés à la fois linéaires, ramifiés, et à chaîne droite, ayant de 1 à 6 atomes de carbone et un atome d'oxygène. Des exemples d'alcoxy inférieurs incluent le méthoxy, l'éthoxy, le propoxy, l'isopropoxy, le butoxy, et similaires.

Le terme hétérocycle, tel qu'utilisé ici, représente un noyau ou cycle hétérocyclique comportant un monocycle stable de 5 à 7 membres ou un bicycle stable de 8 à 11 membres ou un tricycle stable de 11 à 15 membres, qui est soit saturé soit insaturé, et qui consiste en des atomes de carbone et de 1 à 4 hétéroatomes sélectionnés parmi le groupe consistant en N, O, et S, et incluant tout groupe bicyclique dans lequel l'un quelconque des cycles hétérocycliques définis ci-dessus est lié à un noyau benzénique. Le cycle hétérocyclique peut être lié à tout hétéroatome ou atome de carbone qui a pour résultat la création d'une structure stable. Des exemples de tels éléments hétérocycliques incluent, mais ne sont pas limités à, l'azépinyle, le benzimidazolyle, le benzisoxazolyle, le bensofurazanyyle, le benzopyranyle, le benzothiopyranyle, le benzofuryle, le benzothiazolyle, le benzothiényne, le benzoxazolyle, le chromanyne, le cinnolinyle, le dihydrobenzofuryle, le dihydrobenzothiényne, le dihydrobenzothiopyranyle, la dihydrobenzothio-pyranyl sulfone, le furyle, l'imidazolidinyle, l'imidazolinyle, l'imidazolyle, 15 l'indolinyle, l'indolyle, l'isochromanyne, l'isoindolinyle, l'isoquinolinyle, l'isothiazolidinyle, l'isothiazolyle, l'isothiazolidinyle, le morpholinyle, le naphthyridinyle, l'oxadiazolyle, le 2-oxoazépinyle, le 2-oxopipérazinyle, le 2-oxopipéridinyle, le 2-oxopyrrolidinyle, le pipéridyle, le pipérazinyle, le pyridyle, le pyridyle N-oxyde, le quinoxalinyle, le tétrahydrofuryle, le tétrahydroisoquinolinyle, le tétrahydro-quinolinyle, le thiamorpholinyle, le thiamorpholinyl-sulfoxide, le thiazolyle, le thiazolinyle, le thiénofuryle, le thiénothiényne, le thiényne, le 9-xanthényne, et similaires. 20 25 30

Tel qu'utilisé ici, un halogène représente un chloryle, fluoryle, brominyle, ou iodo.

Les composés de la présente invention peuvent comporter un centre asymétrique et se présenter comme des racémates, des mélanges racémiques, ou des diastéréomères individuels, avec tous les isomères possibles, y compris les isomères optiques, l'ensemble étant inclus dans la 35

présente invention. Pour simplifier, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est décrite dans les formules structurales, on comprend que toutes les formes énantiomériques et leurs mélanges sont représentées. Dans un mode de réalisation, l'atome de carbone lié à R₂, R₃, et R₄ est dans la configuration "S".

- 5 Les composés de cette invention peuvent être fournis sous forme de sels acceptables pharmaceutiquement. Des sels acceptables incluent, mais ne sont pas limités à, les sels acides d'addition d'acides inorganiques tels que le chlorhydrate, le sulfate, le phosphate, le diphosphate, l'hydrobromide, et le nitrate ou d'acides organiques tels que l'acétate, le maléate, le fumarate, le tartrate, le succinate, le citrate, le lactate, le méthanesulfonate, le p-toluène-sulfonate, le pamoate, le salicylate, l'oxalate, et le stéarate. Sont également compris dans la
- 10 présente invention, lorsque cela est possible, les sels formés à partir de bases comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels acceptables pharmaceutiquement, voir "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

- La présente invention concerne également une méthode de traitement de troubles dont le
- 15 récepteur α_1 -adrénergique constitue un médiateur. Des exemples de tels troubles incluent l'hypertension, les troubles de l'appareil urinaire inférieur (par exemple l'hyperplasie bénigne de la prostate), l'arythmie, l'ischémie myocardique, les concentrations lipidiques sériques élevées, le glaucome, les troubles de la motilité de l'appareil gastro-intestinal, la synthèse du cholestérol, le dysfonctionnement érectile, la maladie de Raynaud, les pathologies congestives
- 20 cardiaques, l'hypertension portale, et la résistance pluri-médicamenteuse, la cirrhose.

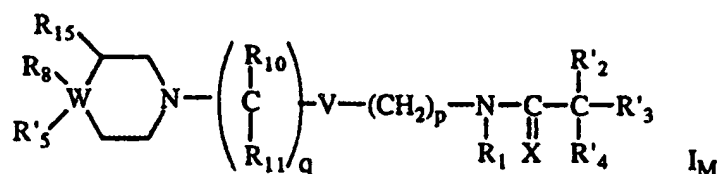
L'invention concerne également l'utilisation des produits de formule générale I telle que décrite ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate, l'hypertension portale et la cirrhose.

- Dans un autre mode de réalisation, l'invention concerne une méthode de traitement de
- 25 l'hypertension portale, la méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutique efficace d'un composé ayant un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de rat qui est au moins cinq fois (par exemple, au moins dix ou vingt fois) inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de rat, dans laquelle ledit composé se lie au récepteur α_1 -adrénergique avec un K_i d'au moins 1 μ M (par exemple, au moins 10 nM ou
- 30 1 nM), c'est-à-dire tel que décrit dans les essais décrits ici. Dans un autre mode de réalisation, ledit composé a un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins cinq fois (par exemple, au moins dix ou vingt fois) inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de lapin, c'est-à-dire tel que décrit dans l'essai décrit ici. Dans encore un autre mode de réalisation, ledit composé a un K_b d'inhibition de la contraction
- 35 de la veine portale de lapin qui est au moins deux fois (par exemple, au moins cinq ou

neuf fois) inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de la veine saphène de lapin, c'est-à-dire tel que décrit dans les essais décrits ici.

L'invention a également pour objet l'utilisation de composés ayant un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de rat qui est au moins cinq fois (par exemple, au moins dix ou vingt fois) inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de rat, dans laquelle ledit composé se lie au récepteur α_1 -adrénergique avec un K_i d'au moins 1 μ M (par exemple, au moins 10 nM ou 1 nM), pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement de l'hypertension portale, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I_M :



dans laquelle

W représente un atome d'azote ou de carbone ;

R_1 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, un aryl-alkyle inférieur, CN, CO_2R_9 , $CON(R_9)_2$, un cycloalkyle ou $(CH_2)_pCO_2R_9$;

R'_2 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR_6 , $S(O)_mR_6$ dans lequel m vaut 0, 1 ou 2, $NHS(O)_nR_6$ dans lequel n vaut 1 ou 2, $OC(O)R_6$, $C(O)NR_6R_7$, NR_6R_7 , $N(R_7)C(O)R_6$, CO_2R_{10} , $(CH_2)_pCO_2R_{10}$, OR_{12} , $N-R_{12}-R_{13}$, $(CH_2)_pCN(R_{10})_2$ ou CR'_2 forme un cycle cyclopropyle et l'un de R'_3 et R'_4 n'existe pas.

chacun des R'_3 et R'_4 , de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : alkyle ou alkoxy inférieur, un cycloalkyle, un aryle, un aryl-alkyle inférieur, un hétérocycle, un hétérocycle-alkyle inférieur ou $NR'_{10}R''_{10}$, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 , CN, NO_2 , un hétérocycle, un aryle ou un méthylènedioxy sur deux carbones adjacents, ou R'_3 et R'_4 , ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, forment un aryle ou un hétérocycle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, OH, ou un hydroxy-alkyle inférieur ;

- R₃ est un radical alkyle inférieur, aryle ou hétérocycle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyclo-alkyle, un hydroxy-alkyle inférieur, un hydroxy-cycloalkyle, un alcoxy-alkyle inférieur, un alcoxy-cycloalkyle, un halogène, un méthylènedioxy sur deux carbones adjacents, OR₆, SR₆, NR₆R₇, CN, CO₂R₁₀, (CH₂)_pCON(R₁₀)₂ ou (CH₂)_pCO₂R₁₀ ;

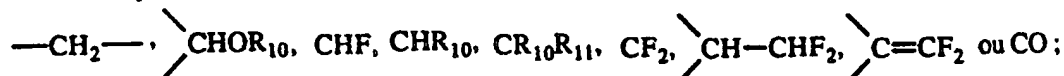
chacun des R₆ et R₇, de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : un alkyle inférieur, un aryle ou un aryl-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, ou un alcoxy inférieur ;

- 10 R₈ est choisi parmi les hydrogène, cyano, CO₂R₉, CON(R₉)₂ ou aryle, étant entendu que lorsque W est un atome d'azote, R₈ n'existe pas ;

chacun de R₉, R₁₀, R'₁₀, R''₁₀ et R₁₁, de façon indépendante l'un de l'autre, est un hydrogène, un alkyle inférieur ou un cycloalkyle, les radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes ;

- 15 chacun de R₁₂ et R₁₃, de façon indépendante l'un de l'autre, représente l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un cycloalkyle substitué ou non substitué, CHO, COR₁₀, CONR₁₀R₁₁ ou (CH₂)_pOR₁₀ ;

V est choisi parmi



20

q est un entier de 0 à 3 ;

p est un entier de 0 à 3 ;

X est choisi parmi l'oxygène, le soufre ou NR₁₄, dans lequel R₁₄ est hydrogène, cyano ou SO₂R₁₀ ;

- 25 R₁₅ est hydrogène ou hydroxy ;

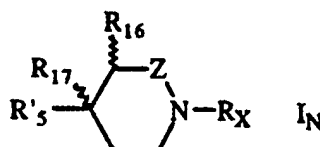
étant entendu que lorsque n = p = 0, V ne représente pas CH₂OR₁₀.

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule I_M pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

Les produits de formule I_M dont la préparation n'est pas décrite dans la présente demande, peuvent être préparés par le procédé décrit dans la demande WO 96/40136, dont le contenu est incorporé par référence dans la présente demande. L'invention a également pour objet l'utilisation des composés tels que décrits dans la demande WO 96/40136, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

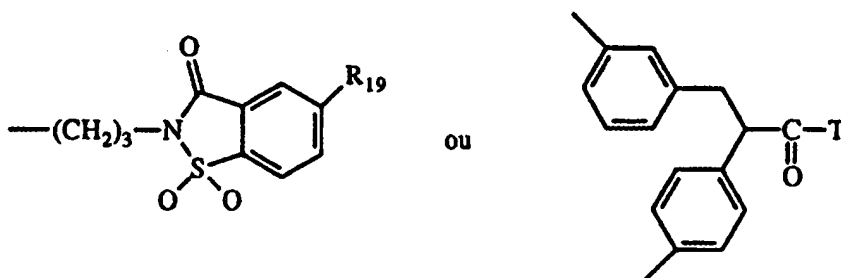
L'invention a également pour objet une méthode de traitement de l'hypertension portale ou de la cirrhose, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I_N :



dans laquelle R'₅, R₉ et R₁₀ ont la signification indiquée à la revendication 38 ;

Z représente un radical CHR₁₈ ou NHR₉ ;

R_X est choisi parmi les radicaux



dans lesquels R₁₉ représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;

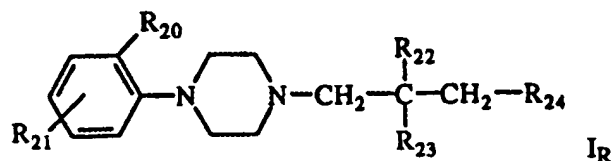
T représente un radical $\text{—NH—(CH}_2\text{)}_3$ ou —N— (cyclohexyl) ;

R₁₆, R₁₇ et R₁₈ sont choisis parmi l'hydrogène et les radicaux cyano, aryle, hétérocycle, CONR₉R₁₀, CO₂R₉ ou SO₂R₉, ainsi que l'utilisation des produits de formule I_N pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

Les produits de formule I_N peuvent être préparés par le procédé décrit dans la demande WO 96/40135, dont le contenu est incorporé par référence dans la présente demande.

L'invention a également pour objet l'utilisation des composés tels que décrits dans la demande WO 96/40135, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

- L'invention a également pour objet une méthode de traitement de l'hypertension portale, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I_R :



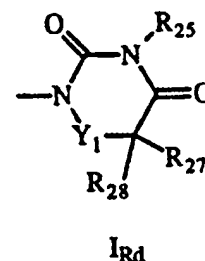
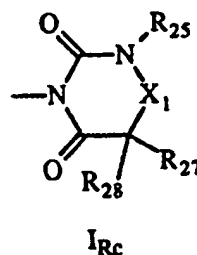
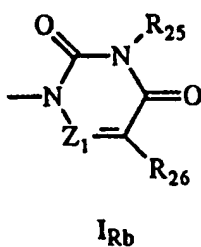
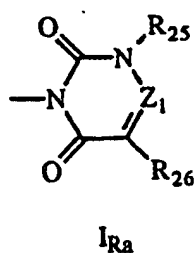
dans laquelle :

- R₂₀ représente acétylamino, amino, cyano, trifluoroacétylamino, un halogène, un hydrogène, hydroxy, nitro, méthylsulfonylamino, 2-propynyloxy ou l'un des radicaux substitués une à trois fois par des atomes d'halogène ou non-substitués suivants : un alkyle inférieur, un cycloalkyle inférieur, un cycloalkyl-alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un cycloalkyloxy, un cycloalkyl-alcoxy inférieur ou un alkylthio inférieur ; ou bien un des radicaux suivants : un aryle, un aryl-alkyle, un hétérocycle, un hétérocycle-alkyle inférieur, un aryloxy, un aryl-alcoxy inférieur, un hétérocycle-oxy ou un hétérocycle-alcoxy inférieur, dans lesquels le radical aryle ou l'hétérocycle sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux indépendants choisis parmi un atome d'halogène et le radical cyano ;

- R₂₁ représente CN, un halogène, un hydrogène, hydroxy ou l'un des radicaux suivants éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogène : un alkyle inférieur ou un alcoxy inférieur ;

R₂₂ et R₂₃ représentent, de façon indépendante, hydrogène ou méthyle ou, ensemble, l'éthylène ;

R₂₄ représente un des composés de formule I_{Ra}, I_{Rb}, I_{Rc} et I_{Rd} suivantes :



dans lesquelles :

X₁ représente C(O), CH₂ ou CH(OH) ;

Y₁ représente CH₂ ou CH(OH) ;

5 Z₁ représente N ou C(R₂₉), dans lequel R₂₉ représente hydrogène, un alkyle inférieur ou hydroxy ;

R₂₅ représente un hydrogène, un des radicaux suivants éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un cycloalkyl-alkyle inférieur ; ou un des radicaux suivants : un aryle, un hétérocycle, un aryl-alkyle inférieur ou un hétérocycle-alkyle inférieur, dans lesquels le radical aryle ou l'hétérocycle sont éventuellement
10 substitués par un à trois radicaux choisis parmi l'atome d'halogène, cyano, un alcoxy inférieur, un alkyle inférieur ou un aryle ;

R₂₆ représente R₃₀C(O)-, carbamoyle, cyano, di(alkyle inférieur)amino, un halogène, un hydrogène, hydroxy, hydroxyiminométhyle, R₃₀S, R₃₀SO₂ ; un des radicaux substitués par un à trois radicaux choisis parmi un halogène, hydroxy ou un alcoxy inférieur, ou
15 non-substitués suivants : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un alcoxy inférieur ou un alcoxy inférieur-alkyle inférieur ; ou un des radicaux suivants : un aryle, un hétérocycle, un aryl-alkyle inférieur ou un hétérocycle-alkyle inférieur, dans lesquels le radical aryle ou l'hétérocycle sont éventuellement substitués par un à trois radicaux choisis parmi un halogène, cyano, un alcoxy inférieur, un alkyle inférieur ou un aryle ; ou R₂₆ et R₂₉ forment ensemble le radical
20 -CH₂-(CH₂)₂-CH₂- ;

R₂₇ et R₂₈ représentent, de façon indépendante, un hydrogène, hydroxy, méthyle ou éthyle ;

R₃₀ représente un alkyle inférieur ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de ses N-oxydes ; et plus particulièrement, dans le cas où le composé I_R représente la 3-[3-[4-[4-fluoro-
25 2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényle]-1-pipérazinyle]propyl]-dihydro-2,4-(1H, 3H) pyrimidine dione.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un produit de formule I_R telle que définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

30 Les produits de formule I_R peuvent être préparés par le procédé décrit dans la demande EP 748 800, dont le contenu est incorporé par référence dans la présente demande.

L'invention a également pour objet l'utilisation des composés tels que décrits dans la demande EP 748 800, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

5 Une quantité thérapeutique efficace d'un composé de ladite invention et une substance support pharmaceutiquement acceptable (par exemple, le carbonate de magnésium, le lactose, ou un phospholipide avec lequel le composé thérapeutique peut former une micelle) forment ensemble une composition pharmaceutique (par exemple, une pilule, un comprimé, une capsule, ou un liquide) pour l'administration (par exemple, par voie orale, intraveineuse, transdermique, ou sous-cutanée) à un sujet ayant besoin du composé. La pilule, le comprimé, ou la capsule peut
10 être recouvert d'une substance capable de protéger la composition des acides gastriques ou des enzymes intestinales dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à la composition de passer à l'état non digéré dans l'intestin grêle du sujet.

La dose d'un composé de la présente invention pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus varie en fonction du mode d'administration, de l'âge et du poids corporel
15 du sujet, et de la condition du sujet à traiter, et en définitive elle sera décidée par le médecin ou vétérinaire traitant. Une telle quantité du composé telle que déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant sera appelée ici une "quantité thérapeutique efficace".

Est également considérée comme faisant partie de l'invention une méthode de préparation du composé de formule (I) ou de formule (II) et les intermédiaires chimiques nouveaux utilisés
20 dans ces synthèses telles que décrits ici.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention seront apparents à partir de la description détaillée de l'invention et à partir des revendications.

On considère qu'un homme de l'art peut, en se basant sur la description donnée ici, utiliser la présente invention dans toute son étendue. Les modes de réalisation spécifiques suivants ne
25 sont ainsi mentionnés qu'à titre simplement illustratif, et ne limitent pas la portée de la divulgation de quelque façon que ce soit.

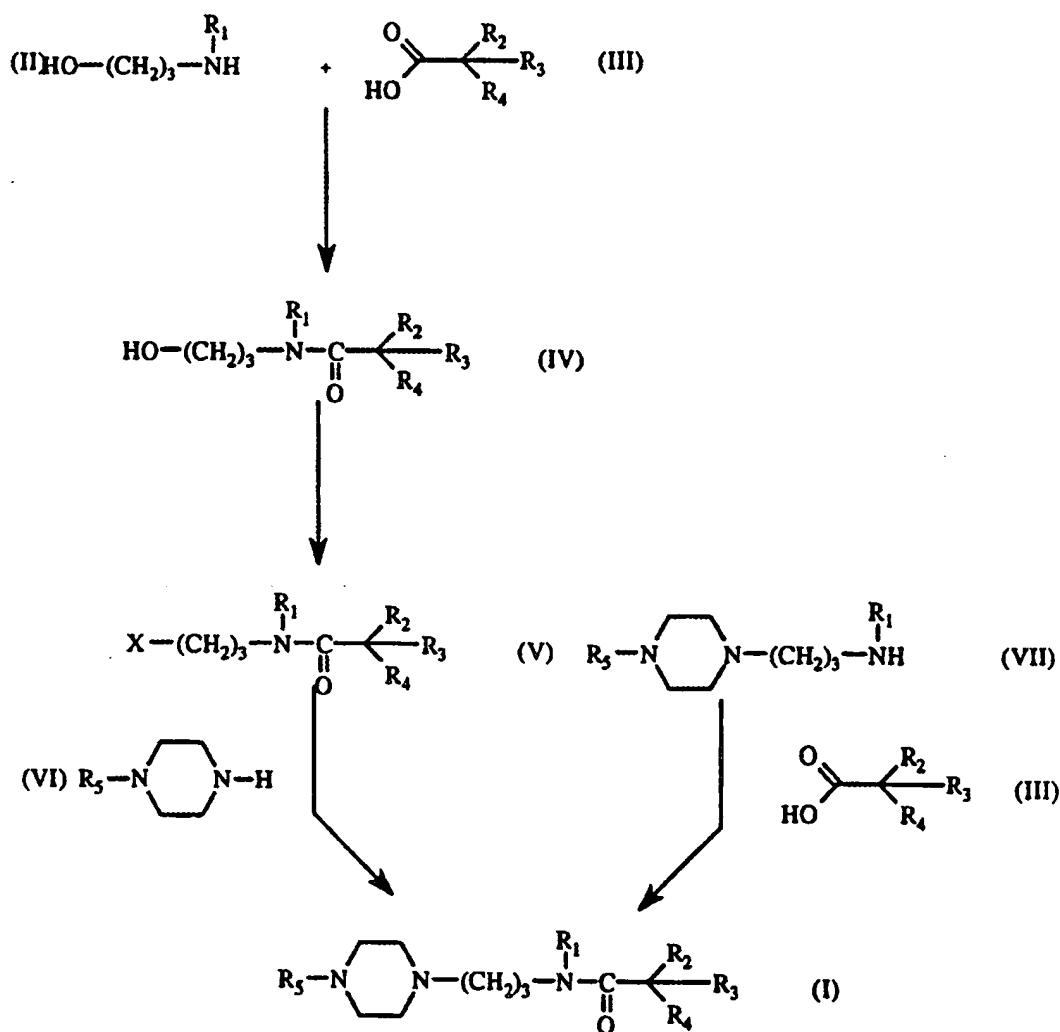
A moins qu'ils ne soient définis autrement, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par l'homme de l'art ordinaire auquel cette invention s'applique. Egalement, toutes les publications, demandes de brevets, brevets, et
30 autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

Synthèse

Comme cela est représenté sur le Schéma I, les composés de l'invention peuvent généralement être préparés par condensation de dérivés du 3-amino-1-propanol de formule générale (II)

(Kim, J.K. et al., J. Org. Chem. 54:1714 (1989) et Koepke, S.R. et al., J. Org. Chem. 44:2718 (1979)) avec les dérivés acides appropriés de formule générale (III).

Schéma I



- 5 Dans le Schéma I, R_1 - R_5 sont définis ci-dessus et X représente un groupement éliminable, par exemple, le méthane-sulfonyloxy, le p-toluène-sulfonyloxy, le chlore, le brome ou l'iode. Des dérivés de l'acide benzylique (III), dans lesquels R_3 et R_4 représentent des aromatiques et R_2 représente OH, sont obtenus soit en chauffant à 80°C des dérivés benzyles et un hydroxyde de métal alcalin (par exemple, KOH) à l'état solide (Toda, F. et al., Chem. Letts. pp. 373-376,
- 10 The Chemistry Society of Japan (1990)), tel qu'illustré par l'exemple 25, soit en chauffant à

95° C dans des solvants organiques aqueux (Rzeszutarski, W.J. et al., J. Med. Chem. 27:156 (1984)).

- Des dérivés acides (III), dans lesquels R₃ représente une chaîne alkyle, R₄ représente un aromatique, et R₂ représente OH, peuvent être obtenus à partir d'autres méthodes. Une méthode implique la réaction de dérivés de l'acétophénone avec le triméthylsilyl-cyanure en présence d'une quantité catalytique de ZnI₂ à température ambiante pour obtenir des cyanohydrines après hydrolyse acide (Gassman, P.G. et al., Tetrahedron Lett. 40:3773 (1978)). Ces cyanohydrines sont ensuite transformées en acides α-hydroxy en les faisant refluer dans de l'HCl concentré (Org. Synth. Coll. Vol. 1:289 (1941)). Une autre méthode implique l'alkylation de trianions d'acides α-hydroxycarboxyliques à -78° C avec des chlorures d'alkyle (Newcomb M., et al., J. Org. Chem. 43:3963 (1978)) ce qui conduit également aux acides alkylés souhaités tel qu'illustré par l'exemple 28. Encore une autre méthode est la synthèse d'esters α-aryl-alcanoïques à partir d'α-cétoesters, par exemple l'éthyl-pyruvate, et de nucléophiles aryles tels que les bromures d'aryle magnésium (Salomon, R.G. et al., J. Org. Chem. 47:4692 (1982)). Les dérivés d'aryle magnésium sont de façon pratique préparés en faisant refluer du bromure d'aryle et de la poudre de magnésium dans du THF ou du diéthyl-éther sec ou anhydre ("dry"). L'étape de condensation a lieu en faisant passer par l'intermédiaire de tubulures ("cannulating") le dérivé froid d'aryle magnésium sur l'α-cétoester préalablement refroidi (-78° C) tel qu'illustré par l'exemple 40. La saponification est facilement effectuée en agitant ces esters en présence de KOH dans du méthanol pendant plusieurs heures. Des esters α-aryl-α-hydroxy alcanoïques chiraux sont accessibles principalement par l'intermédiaire de l'addition de réactifs organométalliques sur des α-cétoesters chiraux (Basavaiah, D. and Bharathi, T.K., Tetrahedron Lett. 32:3417 (1991)) en utilisant, par exemple, le trans-2-phénylcyclohexanol comme auxiliaire chiral.
- Les dérivés acides (III) dans lesquels R₃ représente un hydrogène ou une chaîne alkyle, R₄ représente un aromatique, et R₂ représente un aminocarbonyl sont préparés de façon pratique à partir de diesters phénylmaloniques. L'étape optionnelle d'alkylation a lieu, dans des conditions anhydres, en présence d'une base forte telle que NaH et d'un agent d'alkylation R₆-X, tel que défini ci-dessus, dans un solvant polaire sec, par exemple le DMF ou le THF. La saponification avec un équivalent de KOH éthanolique à température ambiante permet l'accès à des dérivés mono-acides qui sont facilement transformés en dérivés carboxamides par réaction avec une amine NR₆R₇, telle que définie ci-dessus, dans des conditions peptidiques classiques. Cette étape de condensation a lieu en présence de dicyclohexylcarbodiimide et d'hydroxybenzotriazole comme réactifs de couplage dans un solvant inerte de préférence le dichlorométhane ou le DMF (Bodanszky, M. et Bodanszky, A., The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)). De façon alternative, ces dérivés carboxamides sont accessibles par la condensation directe d'une amine NR₆R₇, telle que décrite ci-dessus, avec

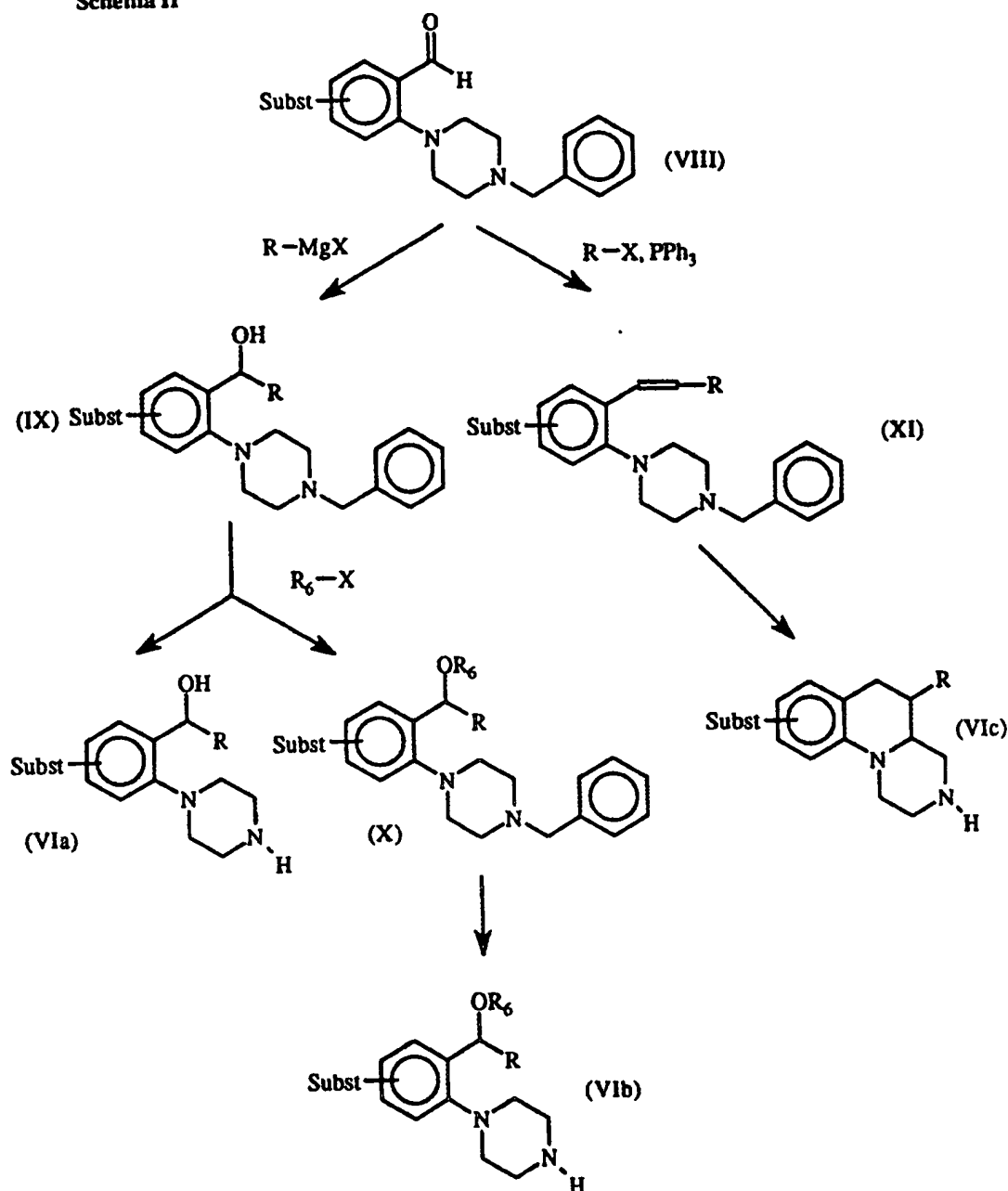
des diesters phénylmaloniques en les chauffant dans un mélange de solvants tel que THF/Toluène en présence de sodiumdiéthylhydroaluminat (Sim, T.B. et Yoon, N.M., Synlett 827 (1994)). La déprotection de la seconde fonction acide est effectuée exactement tel que décrit précédemment.

- 5 La réaction de couplage peptidique de composés de formules générales (II) et (III) est bien connue dans l'art antérieur (Bodanszky, M. et Bodanszky, A., The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)). Le groupe hydroxyle primaire de composés de formule générale (IV) peut être facilement converti en un groupe éliminable, par exemple un
- 10 groupe sulfonyloxy, par réaction avec un chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine dans du dichlorométhane ou du chlorure de p-toluènesulfonyle dans de la pyridine. Lorsque R₂ représente OH, l'activation sélective de l'alcool primaire sera effectuée seulement grâce à des réactions de type halogénéation, par exemple avec des iodures de formule générale (V), dans laquelle X représente I, qui sont préparés de façon pratique par réaction avec
- 15 de l'iode, triphénylphosphine, et imidazole (Garegg, P.J. et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 681 (1982)) tel qu'illustré par l'intermédiaire synthétisé dans l'exemple 1.2. La réaction de condensation d'un composé de formule générale (V) avec un composé de formule générale (VI) (voir schéma I) peut être réalisée en chauffant le mélange à 80° C dans un solvant polaire, par exemple l'acétonitrile, pendant plusieurs heures.

- De façon alternative, des composés de formule générale (I) peuvent être préparés par une
- 20 condensation peptidique classique d'un dérivé d'amine primaire de formule générale (VII) (pour une préparation pratique voir Wu, Y.H. et al., J. Med. Chem. 12:876 (1969)) avec un dérivé d'acide de formule générale (III).

- Comme cela est représenté dans le Schéma II, des composés de formule générale (VI), par exemple les formules (VIa), (VIb) et (VIc), avec un alkyle inférieur, un hydroxyalkyle, ou un
- 25 alcoxyalkyle comme substituants, peuvent généralement être préparés.

Schéma II



Dans le Schéma II, R_6 tel que défini ci-dessus, représente un groupe alkyle, Subst représente un substituant tel que défini dans R_5 , et X représente un groupe éliminable, par exemple le méthanesulfonyloxy, le p-toluènesulfonyloxy, un chlore, un brome ou un iode. La condensation entre des dérivés benzaldéhydes de formule générale (VIII) (Walter, H.N. et al., Synthesis, pp. 641-645 (1987)) et des réactifs de Grignard alkyles dans du diéthyléther ou THF permet d'obtenir l'alcool secondaire correspondant de formule générale (IX), tel

qu'illustré par l'intermédiaire 36.2. Les composés de formule générale (VIa) sont obtenus par déprotection de composés de formule générale (IX) selon des méthodes générales connues de débenzylation, par exemple l'hydrogénation catalytique ou la réaction avec un chloroformate, tel que le vinylchloroformate ou l' α -chloroéthylchloroformate, suivie d'une hydrolyse ou
5 méthanolyse. D'autres méthodes de débenzylation telles que celles trouvées dans Green, T.W. et Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d ed., 364, (John Wiley & Sons Inc., 1991) peuvent également être utilisées à condition qu'elles soient compatibles avec les substituants du cycle aryle du composé de formule générale (IX). Les composés de formule générale (IX) peuvent être O-alkylés dans des conditions anhydres à température ambiante en
10 présence d'une base forte, par exemple NaH, et d'un agent d'alkylation R_6-X , tel que défini ci-dessus, dans un solvant polaire sec, par exemple DMF ou THF. La débenzylation des composés de formule générale (X) suivant la procédure déjà décrite permet l'obtention de composés de formule générale (VIb).

De façon alternative, les composés de formule générale (VIII) peuvent être transformés en un
15 composé de formule générale (XI) par l'intermédiaire d'une réaction de type réaction de Wittig impliquant un réactif alkylphosphorane généré à partir d'un sel d'alkylphosphonium et d'une base forte, par exemple nBuLi ou phényllithium, dans du THF ou du diéthyléther sec. Les composés de formule générale (VIc) sont obtenus par l'intermédiaire d'une réduction de la double liaison et d'une débenzylation concomittantes dans des conditions d'hydrogénation
20 catalytique.

Les composés de formule générale (I), dans laquelle R_2 représente OH, peuvent être O-alkylés dans des conditions anhydres en présence d'une base forte telle que NaH et d'un agent d'alkylation R_6-X dans un solvant polaire sec, par exemple le DMF ou le THF. Les composés de formule générale (I), dans laquelle R_2 représente une amine modifiée (par exemple un
25 sulfonyle amide ou un carboxamide), sont synthésisés par réaction d'un chlorosulfonyle ou d'un dérivé acide halogéné sur un amino-acide libre dans des conditions analogues à celles de la procédure Schotten-Baumann (Bodanszky, M. et Bodanszky, A., *The Practice of Peptide Synthesis*, 9 (Springer-Verlag, 1984)).

Ce qui suit décrit la synthèse chimique spécifique des composés 1 à 56. D'autres composés
30 selon l'invention peuvent être préparés de manière analogue par un homme de l'art ordinaire.

Exemple 1 : α -hydroxy-N-[3-{4-(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -phényl-benzèneacétamide, dichlorhydrate (Composé 1) :

1.1) α -hydroxy-N-(3-hydroxypropyl)- α -phényl-benzèneacétamide :

11,34 g (55 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide sont ajoutés en une fois à une solution froide
35 (0-5° C) de 3,82 ml (50 mmol) de 3-amino-1-propanol, 7,43 g (55 mmol)

d'hydroxybenzotriazole et 11,4 g (50 mmol) d'acide benzylique dans 60 ml de DMF. La solution est laissée à réchauffer jusqu'à température ambiante et est agitée pendant 15 heures. La filtration de la dicyclohexylurée précipitée suivie de l'évaporation de la liqueur mère permet l'obtention d'un résidu huileux qui est dissous dans 150 ml d'acétate d'éthyle. Cette solution
5 est rincée successivement avec de l'eau (2 x 100 ml), NaOH 1N (2 x 100 ml) et une solution saturée de NaCl (100 ml). La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite pour produire 12,8 g (89 %) du composé titre sous forme d'un solide blanc ; p.f. : 126-127° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,40 (m, 10H, 2 x Ph) ; 6,95 (m, 1H, CO-NH) ;
10 3,98 (s, 1H, OH) ; 3,45 (m, 4H, CH₂-NH, CH₂-OH) ; 2,88 (m, 1H, CH₂-OH) ; 1,63 (m, 2H, CH₂).

1.2) α-hydroxy-N-(3-iodopropyl)-α-phényl-benzèneacétamide :

14,26 g (56 mmol) d'iode sont ajoutés en plusieurs fois à une solution froide (0-5° C) de 14,7 g (56 mmol) de triphénylphosphine et 3,82 g (56 mmol) d'imidazole dans un mélange
15 de 90 ml de diéthyléther et 30 ml d'acétonitrile. Un précipité jaune se forme rapidement pendant l'agitation à température ambiante pendant une heure. A cette suspension jaune, on ajoute goutte à goutte une solution de 8 g (28 mmol) de α-hydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-α-phényl-benzèneacétamide dans 90 ml de diéthyléther et 30 ml d'acétonitrile, et l'agitation est poursuivie pendant 15 heures. Le mélange résultant est filtré et concentré de façon à obtenir
20 un résidu huileux marron qui est purifié par chromatographie flash (éluant : pétrole léger (bp. 40-65° C) / acétate d'éthyle : 8/2 puis 6/4). L'évaporation des phases appropriées sous pression réduite permet l'obtention de 8,86 g (80 %) du composé titre sous forme d'un solide jaune pâle ; p.f. : 105-106° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,35 (m, 10H, 2 x Ph) ; 6,57 (m, 1H, CO-NH) ;
25 3,81 (s, 1H, OH) ; 3,40 (m, 2H, CH₂-NH) ; 3,09 (t, 2H, CH₂-I) ; 2,00 (m, 2H, CH₂).

1.3) α-hydroxy-N-[3-{4-(3-méthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide, dichlorhydrate :

Un mélange de 0,6 g (3,4 mmol) de 1-(3-méthylphényl)-pipérazine et 1,34 g (3,4 mmol) de α-hydroxy-N-(3-iodopropyl)-α-phényl-benzèneacétamide dans 20 ml d'acétonitrile est
30 chauffé au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement jusqu'à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu huileux est dissous dans 50 ml d'acétate d'éthyle et rincé avec NaOH 1N (2 x 50 ml) et de l'eau (2 x 50 ml). Après le traitement habituel, le produit brut est purifié par chromatographie flash (éluant : acétate d'éthyle). L'évaporation du solvant sous pression réduite donne 0,78 g (52 %) de la base du

Composé 1 qui est transformée en son sel de chlorhydrate par une solution étherée de chlorure d'hydrogène ; p.f. : 195-196° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,04 (bs, 1H, +NH) ; 8,42 (t, 1H, NH-CO) ; 7,35 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,14 (m, 1H, Ph-CH₃) ; 6,80 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 6,70 (m, 1H, Ph-CH₃) ; 6,34 (bs, 1H, OH) ; 3,75 (d, 2H, +NH-CH₂) ; 3,45 (d, 2H, CH₂-NH-CO) ; 3,10 (m, 8H, pipérazine) ; 2,27 (s, 3H, CH₃) ; 1,91 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₃N₃O₂ . 2 HCl : % Calc : C, 65,11 ; H, 6,83 ; N, 8,14 ; % obtenus : C, 65,02 ; H, 6,80 ; N, 8,10.

Exemple 2 : α-hydroxy-N-[3-{4-(2-méthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide, dichlorhydrate. 0,5 H₂O
(Composé 2) :

Le composé 2 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la 1-(2-méthylphényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,97 (bs, 1H, +NH) ; 8,43 (t, 1H, NH-CO) ; 7,34 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,18 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 7,00 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 4,49 (bs, 1H, OH) ; 3,44 (d, 2H, +NH-CH₂) ; 3,23 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,09 (m, 8H, pipérazine) ; 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 1,94 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₃N₃O₂ . 2 HCl, 0,5 H₂O : % Calc : C, 64,00 ; H, 6,90 ; N, 8,00 ; % obtenus : C, 63,89 ; H, 6,87 ; N, 7,92 ; p.f. : 191-192° C.

Exemple 3 : α-hydroxy-N-[3-{4-(4-méthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide, dichlorhydrate (Composé 3) :

Le composé 3 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la 1-(4-méthylphényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ; p.f. : 204,5° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,00 (bs, 1H, +NH) ; 8,42 (t, 1H, NH-CO) ; 7,33 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,00 (m, 4H, Ph-CH₃) ; 6,78 (bs, 1H, OH) ; 3,68 (d, 2H, +NH-CH₂) ; 3,45 (d, 2H, CH₂-NH-CO) ; 3,15 (m, 8H, pipérazine) ; 2,22 (s, 3H, CH₃) ; 1,93 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₃N₃O₂ . 2 HCl : % Calc : C, 65,11 ; H, 6,83 ; N, 8,14 ; % obtenus : C, 64,91 ; H, 6,89 ; N, 8,11.

Exemple 4 : N-[3-{4-(2,3-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide, chlorhydrate, 0,25 H₂O
(Composé 4) :

Le composé 4 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la
5 1-(2,3-diméthylphényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ;
p.f. : 125-126° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,05 (bs, 1H, +NH) ; 8,43 (t, 1H, NH-CO) ;
7,39 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,07 (m, 1H, Ph-CH₃) ; 6,93 (m, 1H, Ph-CH₃) ; 6,89 (m, 1H,
Ph-CH₃) ; 4,34 (bs, 1H, OH) ; 3,43 (d, 2H, +NH-CH₂) ; 3,23 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ;
10 3,06 (m, 8H, pipérazine) ; 2,22 (s, 3H, CH₃) ; 2,17 (s, 3H, CH₃) ; 1,95 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₉H₃₅N₃O₂, HCl, 0,25 H₂O : % Calc : C, 69,86 ; H, 7,38 ;
N, 8,43 ; O, 7,22 ; % obtenus : C, 69,93 ; H, 7,63 ; N, 8,53 ; O, 7,41.

Exemple 5 : N-[3-{4-(2,4-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide, fumarate, monohydrate
15 (Composé 5) :

Le composé 5 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la
1-(2,4-diméthylphényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ;
p.f. : 177° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,35 (t, 1H, NH-CO) ; 7,35 (m, 10H, 2 x Ph) ;
20 6,93 (m, 3H, Ph-CH₃) ; 6,75 (bs, OH, COOH) ; 6,62 (s, 2H, CH=CH) ; 3,39 (m, 2H,
CH₂-NH-CO) ; 2,87 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,71 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,56 (m, 2H,
N-CH₂) ; 2,20 (s, 6H, 2 x CH₃) ; 1,71 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₉H₃₅N₃O₂, fumarate, monohydrate : % Calc : C, 66,99 ;
H, 6,98 ; N, 7,10 ; O, 18,93 ; % obtenus : C, 67,21 ; H, 6,72 ; N, 6,87 ; O, 18,80.

Exemple 6 : N-[3-{4-(2,6-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide, chlorhydrate, 0,5 H₂O
25 (Composé 6) :

Le composé 6 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la
1-(2,6-diméthylphényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ;
30 p.f. : 183-184° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,69 (bs, 1H, +NH) ; 8,44 (t, 1H, NH-CO) ;
7,35 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,04 (m, 1H, Ph-CH₃) ; 6,97 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 3,65 (t, 2H,

+NH-CH₂) ; 3,34 (bs, 1H, OH) ; 3,71-2,93 (m, 8H, pipérazine) ; 3,22 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,29 (s, 3H, CH₃) ; 2,27 (s, 3H, CH₃) ; 1,93 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₉H₃₅N₃O₂, HCl, 0,5 H₂O : % Calc : C, 69,24 ; H, 7,41 ; N, 8,35 ; O, 7,95 ; % obtenus : C, 69,59 ; H, 7,72 ; N, 8,42 ; O, 7,65.

5 **Exemple 7** : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide, 1,5 HCl, 0,25 H₂O
(Composé 7) :

Le composé 7 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la
1-(2,5-diméthylphényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ;
10 p.f. : 171-172° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,01 (bs, 1H, +NH) ; 8,43 (t, 1H, NH-CO) ;
7,34 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,82 (d, 2H, Ph-CH₃) ;
6,90 (bs, 1H, OH) ; 3,43 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,22 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,10 (m,
8H, pipérazine) ; 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 2,20 (s, 3H, CH₃) ; 1,93 (m, 2H, CH₂).

15 Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₇N₃O₂, 1,5 HCl, 0,25 H₂O : % Calc : C, 67,40 ;
H, 7,22 ; N, 8,13 ; O, 6,97 ; % obtenus : C, 67,10 ; H, 7,17 ; N, 8,22 ; O, 7,25.

Exemple 8 : N-[3-{4-(2-éthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-
α-phényl-benzèneacétamide, 2 HCl, 0,25 H₂O (Composé 8) :

Le composé 8 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la
20 1-(2-éthoxyphényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ;
p.f. : 189° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,01 (bs, 1H, +NH) ; 8,43 (t, 1H, NH-CO) ;
7,34 (m, 10H, 2 x Ph) ; 6,96 (m, 4H, Ph-N) ; 5,36 (bs, 1H, OH) ; 4,04 (q, 2H, OCH₂,
J = 6,95 Hz) ; 3,48 (m, 4H, +NH-CH₂ + pipérazine) ; 3,22 (m, 2H, CH₂-NHCO) ;
25 3,05 (m, 6H, pipérazine) ; 1,93 (m, 2H, CH₂) ; 1,37 (t, 3H, CH₃).

Analyse élémentaire pour C₂₉H₃₅N₃O₃, 2 HCl, 0,25 H₂O : % Calc : C, 63,21 ; H, 6,86 ;
N, 7,63 ; O, 9,44 ; % obtenus : C, 63,16 ; H, 6,85 ; N, 7,60 ; O, 9,64.

Exemple 9 : N-[3-{4-(2-chlorophényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -hydroxy- α -phényl-benzèneacétamide, fumarate (Composé 9) :

Le composé 9 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la 1-(2-chlorophényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ;
5 p.f. : 190° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,38 (t, 1H, NH-CO) ; 7,34 (m, 12H, 2 x Ph + Ph-Cl) ; 7,16 (m, 1H, Ph-Cl) ; 7,03 (m, 1H, Ph-Cl) ; 6,68 (bs, 1H, OH) ; 6,61 (s, 2H, CH=CH) ; 3,20 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,00 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,58 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,43 (m, 2H, CH₂-N) ; 1,66 (m, 2H, CH₂).

10 Analyse élémentaire pour C₂₇H₃₀ClN₃O₂, fumarate : % Calc : C, 64,19 ; H, 5,91 ; N, 7,24 ; % obtenus : C, 64,13 ; H, 5,90 ; N, 7,27.

Exemple 10 : N-[3-{4-(2-cyanophényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -hydroxy- α -phényl-benzèneacétamide, chlorhydrate, monohydrate (Composé 10) :

15 Le composé 10 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1, sauf que la 1-(2-cyanophényl)-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ;
p.f. : 168° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,91 (bs, 1H, +NH) ; 8,43 (t, 1H, NH-CO) ; 7,78 (m, 1H, Ph-CN) ; 7,66 (m, 1H, Ph-CN) ; 7,34 (m, 12H, 2 x Ph + Ph-CN) ;
20 3,57 (m, 4H, +NH-CH₂ + pipérazine) ; 3,35 (m, OH + pipérazine) ; 3,18 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,10 (m, 4H, pipérazine) ; 1,93 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₀N₄O₂, HCl, H₂O : % Calc : C, 66,07 ; H, 6,53 ; N, 11,01 ; % obtenus : C, 65,91 ; H, 6,50 ; N, 11,01.

Exemple 11 : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -méthoxy- α -phényl-benzèneacétamide, chlorhydrate, monohydrate (Composé 11) :

25 0,51 g (1 mmol) de N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -hydroxy- α -phényl-benzèneacétamide (Exemple 7) est introduit dans un ballon tricol anhydre équipé d'une arrivée d'azote et de bouchons de type "septa". Du DMF sec (10 ml) est ajouté et la
30 solution est refroidie à 0-5° C à l'aide d'un bain de glace. De l'hydruide de sodium (0,08 g, 2 mmol) est ensuite ajouté en une fois et le mélange est laissé à réchauffer jusqu'à température ambiante. Après une heure, 0,06 ml (1 mmol) d'iodure de méthyle est introduit goutte à goutte

à l'aide d'une seringue dans le ballon. Après avoir mélangé pendant deux autres heures, le mélange est concentré et le résidu dissous dans 25 ml d'acétate d'éthyle. Cette solution est rincée successivement avec de l'eau (2 x 20 ml) et une solution saturée de NaCl (20 ml). La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite de façon à obtenir une huile qui est purifiée par chromatographie flash (éluant :
 5 dichlorométhane / méthanol : 95/5). L'évaporation des phases collectées sous pression réduite donne 0,18 g (38 %) de la base du Composé 11. Celle-ci est transformée en son sel de chlorhydrate tel que décrit ci-dessus ; p.f. : 125-126° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,82 (bs, 1H, +NH) ; 8,57 (t, 1H, NH-CO) ;
 10 7,36 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,07 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,82 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 3,38 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,21 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,17-2,80 (m, 8H, pipérazine) ; 2,98 (s, 3H, OCH₃) ; 2,26 (s, 3H, CH₃) ; 2,21 (s, 3H, CH₃) ; 1,90 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₇N₃O₂, HCl, H₂O : % Calc : C, 68,49 ; H, 7,66 ; N, 7,99 ; % obtenus : C, 68,24 ; H, 7,52 ; N, 7,99.

15 **Exemple 12 : α-benzyloxy-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide (Composé 12) :**

Le composé 12 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 11 sauf que du bromure de benzyle est utilisé à la place de l'iodure de méthyle dans l'étape d'O-alkylation ; p.f. : 171° C.

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,53 (m, 1H, NH-CO) ; 7,32 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,07 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,82 (d, 2H, Ph-CH₃) ; 3,54 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,28-3,10 (m, 8H, pipérazine) ; 2,27 (s, 3H, CH₃) ; 2,18 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (m, 2H, CH₂).

25 **Exemple 13 : N-[3-{4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide, dichlorhydrate (Composé 13) :**

0,424 g (2 mmol) d'acide diphenylacétique, 0,498 g (2 mmol) de 3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propyl-1-amine (Wu, Y.H. et al., J. Med. Chem., 12:876 (1969)) et 0,297 g (2,2 mmol) d'hydroxybenzotriazole sont dissous dans 15 ml de THF. La solution est refroidie jusqu'à 0-5° C avant addition de 0,453 g (2,2 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide. On continue à agiter à température ambiante pendant 15 heures. Le mélange résultant est filtré, les
 30 matières insolubles sont rincées avec le minimum de THF et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux est dissous dans 50 ml d'acétate d'éthyle et rincé successivement avec H₂O (2 x 25 ml), NaOH 0,1 N (25 ml) et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium et évaporée jusqu'à siccité. Le résidu

est soumis à une chromatographie flash sur gel de silice (éluent : dichlorométhane / méthanol : 95/5). L'évaporation des phases collectées sous pression réduite donne 0,505 g (55 %) du composé titre qui est mis sous forme de sel par l'utilisation d'une solution anhydre de chlorure d'hydrogène dans le diéthyléther ; p.f. : 198-199° C.

- 5 RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ [base libre]) : 7,30 (m, 11H, 2 x Ph + NH-CO) ; 6,90 (m, 4H, Ph-OCH₃) ; 4,88 (s, 1H, CH) ; 3,90 (s, 3H, OCH₃) ; 3,40 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ; 3,15-2,50 (m, 8H, pipérazine) ; 2,50 (m, 2H, NH-CH₂) ; 1,70 (m, 2H, CH₂).

- Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₃N₃O₂, 2 HCl : % Calc : C, 65,11 ; H, 6,83 ; N, 8,14 ;
10 % obtenus : C, 64,82 ; H, 6,90 ; N, 8,01.

Exemple 14 : α-hydroxy-N-[3-{4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide, dichlorhydrate, 0,25 H₂O
(Composé 14) :

- Le composé 14 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 13 sauf que l'acide
15 benzylique est utilisé à la place de l'acide diphenylacétique ; p.f. : 191-192° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,93 (bs, 1H, +NH) ; 8,43 (t, 1H, NH-CO) ; 7,36 (m, 10H, 2 x Ph) ; 6,95 (m, 4H, Ph-OCH₃) ; 4,85 (bs, 1H, OH) ; 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 3,45 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,21 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,40-2,95 (m, 8H, pipérazine) ; 1,92 (m, 2H, CH₂).

- 20 Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₃N₃O₃, 2 HCl, 0,25 H₂O : % Calc : C, 62,63 ; H, 6,66 ; N, 7,82 ; O, 9,68 ; % obtenus : C, 62,59 ; H, 6,88 ; N, 7,93 ; O, 9,59.

Exemple 15 : N-[3-{4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-9H-xanthène-9-carboxamide, dichlorhydrate (Composé 15) :

- Le composé 15 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 13 sauf que l'acide
25 9H-xanthène-9-carboxylique est utilisé à la place de l'acide diphenylacétique ; p.f. : 257-258° C.

- RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ [base libre]) : 7,50-6,80 (m, 12H, xanthène + Ph-OCH₃) ; 6,27 (m, 1H, NH-CO) ; 4,92 (s, 1H, CH) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 3,25 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ; 3,00-2,30 (m, 8H, pipérazine) ; 2,25 (m, 2H, NH-CH₂) ; 1,60 (m, 2H,
30 CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₁N₃O₃, 2 HCl : % Calc : C, 63,40 ; H, 6,27 ; N, 7,92 ;
% obtenus : C, 63,22 ; H, 6,30 ; N, 7,74.

Exemple 16 : 9-hydroxy-N-[3-{4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-9H-fluorène-9-carboxamide, dichlorhydrate, monohydrate
(Composé 16) :

Le composé 16 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 13 sauf que l'acide 9-hydroxy-9-fluorène carboxylique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 186-187° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ [base libre]) : 7,70-7,25 (m, 8H, fluorène) ; 6,97 (m, 4H, Ph-OCH₃) ; 6,30 (m, 1H, NH-CO) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 3,30 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ; 2,90-2,30 (m, 8H, pipérazine) ; 2,20 (m, 2H, NH-CH₂) ; 1,65 (m, 3H, OH + CH₂).

10 Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₁N₃O₃, 2 HCl, H₂O : % Calc : C, 61,31 ; H, 6,43 ; N, 7,66 ; % obtenus : C, 61,32 ; H, 6,25 ; N, 7,64.

Exemple 17 : 2-chloro-α-(2-chlorophényl)-α-hydroxy-N-[3-{4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phénylbenzèneacétamide, monochlorhydrate, monohydrate
(Composé 17) :

Le composé 17 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 13 sauf que l'acide 2,2'-dichlorobenzyle est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 185-186° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ [base libre]) : 7,75 (m, 1H, NH-CO) ; 7,30 (m, 8H, 2 x Ph-Cl) ; 6,90 (m, 4H, Ph-OCH₃) ; 3,88 (s, 3H, OCH₃) ; 3,52 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ; 3,10 - 2,40 (m, 8H, pipérazine) ; 2,50 (m, 2H, NH-CH₂) ; 1,80 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₁Cl₂N₃O₃, HCl, H₂O : % Calc : C, 57,69 ; H, 5,88 ; N, 7,21 ; % obtenus : C, 57,42 ; H, 5,84 ; N, 6,67.

Exemple 18 : (±)-α-cyclohexyl-N-[3-{4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-benzèneacétamide, dichlorhydrate, monohydrate
(Composé 18) :

Le composé 18 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 13 sauf que l'acide (±)-cyclohexylphényle acétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 160-161° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,94 (bs, 1H, +NH) ; 8,32 (m, 1H, NH-CO) ; 7,28 (m, 5H, Ph) ; 6,95 (m, 4H, Ph-OCH₃) ; 3,80 (s, 3H, OCH₃) ; 3,42 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,42-2,90 (m, 8H, pipérazine) ; 3,05 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ; 2,00-0,68 (m, 13H, cyclohexyle + CH₂).

Analyse élémentaire pour $C_{28}H_{39}N_3O_2$, 2 HCl, H_2O : % Calc : C, 62,21 ; H, 7,83 ; N, 7,77 ; % obtenus : C, 62,09 ; H, 7,89 ; N, 7,60.

Exemple 19 : (\pm)- α -hydroxy-N-[3-{4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-benzèneacétamide, dichlorhydrate, monohydrate
(Composé 19) :

Le composé 19 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 13 sauf que l'acide (\pm)-mandélique est utilisé à la place de l'acide diphenylacétique ; p.f. : 169° C.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ) : 10,94 (bs, 1H, +NH) ; 8,27 (m, 1H, NH-CO) ; 7,35 (m, 5H, Ph) ; 6,95 (m, 4H, Ph-OCH $_3$) ; 5,70 (bs, OH) ; 4,95 (s, 1H, CH) ; 3,80 (s, 3H, OCH $_3$) ; 3,42 (m, 2H, +NH-CH $_2$) ; 3,25-3,02 (m, 10H, pipérazine + CH $_2$ -NH-CO) ; 1,90 (m, 2H, CH $_2$).

Analyse élémentaire pour $C_{22}H_{29}N_3O_3$, 2 HCl, H_2O : % Calc : C, 55,70 ; H, 7,01 ; N, 8,86 ; % obtenus : C, 55,23 ; H, 6,90 ; N, 8,84.

Exemple 20 : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -phényl-benzèneacétamide, 1,5 HCl, H_2O (Composé 20) :

20.1) 3-[4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl]-propyl-1-amine :

Cet intermédiaire est synthétisé en utilisant la même procédure que celle décrite par Wu, Y.H. et al., J. Med. Chem., 12:876 (1969) ; p.f. : 102° C.

RMN- 1H (100 MHz, CDCl $_3$, δ) : 7,10 (d, 1H, Ph-CH $_3$, J = 7,5 Hz) ; 6,80 (m, 2H, Ph-CH $_3$) ; 3,10 (m, 12H, CH $_2$ -N + CH $_2$ -NH $_2$ + pipérazine) ; 2,30 (s, 3H, CH $_3$) ; 2,26 (s, 3H, CH $_3$) ; 1,70 (m, 2H, CH $_2$) ; 1,62 (s, NH $_2$).

20.2) N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -phényl-benzèneacétamide, 1,5 HCl, H_2O :

Le composé 20 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 13 sauf que la 3-[4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl]-propyl-1-amine est utilisée à la place de la 3-[4-(2-méthoxyphényl)-1-pipérazinyl]-propyl-1-amine ; p.f. : 151° C.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ) : 10,96 (bs, 1H, +NH) ; 8,62 (m, 1H, NH-CO) ; 7,27 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH $_3$, J = 7,5 Hz) ; 6,82 (d, 1H, Ph-CH $_3$) ; 4,99 (s, 1H, CH) ; 3,44 (m, 2H, +NH-CH $_2$) ; 3,18 (m, 2H, CH $_2$ -NH-CO) ; 3,12 (m, 8H, pipérazine) ; 2,26 (s, 3H, CH $_3$) ; 2,19 (s, 3H, CH $_3$) ; 1,91 (m, 2H, CH $_2$).

Analyse élémentaire pour $C_{29}H_{35}N_3O$, 1,5 HCl, H_2O : % Calc : C, 67,72 ; H, 7,55 ; N, 8,17 ; O, 6,22 ; % obtenus : C, 67,56 ; H, 7,51 ; N, 8,17 ; O, 6,48.

Exemple 21 : 4-chloro- α -(4-chlorophényl)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-benzèneacétamide, fumarate
(Composé 21) :

Le composé 21 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide 4,4'-dichloro-diphénylacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 139° C.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ) : 8,36 (m, 1H, NH-CO) ; 7,34 (m, 8H, 2 x Ph-Cl) ;
10 7,01 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 8 Hz) ; 6,79 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,75 (d, 1H, Ph-CH₃) ;
6,61 (s, 2H, CH=CH) ; 4,95 (s, 1H, CH) ; 3,13 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ; 2,81 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,52 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,38 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,23 (s, 3H, CH₃) ; 2,17 (s, 3H, CH₃) ; 1,62 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour $C_{29}H_{33}Cl_2N_3O$, fumarate : % Calc : C, 63,26 ; H, 5,95 ;
15 N, 6,71 ; % obtenus : C, 63,60 ; H, 6,03 ; N, 6,78.

Exemple 22 : (\pm)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -hydroxy- α -méthyl-benzèneacétamide, 1,25 HCl, 0,75 H_2O
(Composé 22) :

Le composé 22 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
20 (\pm)-atrolactique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 155° C.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO d_6 , δ) : 10,82 (bs, 1H, +NH) ; 8,16 (m, 1H, NH-CO) ;
7,56 (m, 2H, Ph) ; 7,34 (m, 2H, Ph) ; 7,24 (m, 1H, Ph) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃,
J = 8 Hz) ; 6,82 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 4,87 (bs, OH) ; 3,39 (m, 2H, +NH-CH₂) ;
3,17-2,97 (m, 10H, pipérazine + CH₂-NH-CO) ; 2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H,
25 Ph-CH₃) ; 1,86 (m, 2H, CH₂) ; 1,64 (s, 3H, CH₃).

Analyse élémentaire pour $C_{24}H_{33}N_3O_2$, 1,25 HCl, 0,75 H_2O : % Calc : C, 63,41 ;
H, 7,93 ; N, 9,24 ; O, 9,68 ; % obtenus : C, 63,56 ; H, 7,83 ; N, 9,15 ; O, 9,46.

Exemple 23 : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -méthyl- α -phényl-benzèneacétamide, 1,5 HCl, 1,25 H_2O
30 (Composé 23) :

Le composé 23 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide 2,2-diphénylpropionique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 90° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,67 (m, 1H, NH-CO) ; 7,26 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,07 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 8 Hz) ; 6,82 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 6,56 (bs, 1H, +NH) ; 3,39 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,20-2,97 (m, 10H, pipérazine + CH₂-NH-CO) ; 2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,21 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,88 (m, 5H, CH₂ + CH₃).

- 5 Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₇N₃O, 1,5 HCl, 1,25 H₂O : % Calc : C, 67,62 ; H, 7,76 ; N, 7,89 ; O, 6,76 ; % obtenus : C, 67,82 ; H, 7,80 ; N, 7,51 ; O, 6,57.

Exemple 24 : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-éthylthio-α-phényl-benzèneacétamide, 0,5 fumarate (Composé 24) :

- 10 Le composé 24 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide 2-éthylthio-2,2-diphénylacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 157° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,94 (m, 1H, NH-CO) ; 7,32 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,01 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,4 Hz) ; 6,75 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 1H, 1/2 CH=CH) ; 3,60 (bs, COOH) ; 3,19 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ; 2,77 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,50 (m, 4H, pipérazine) ; 2,33 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,16 (m, 5H, Ph-CH₃ + S-CH₂) ; 1,62 (m, 2H, CH₂) ; 0,99 (t, 3H, CH₃-CH₂-S, J = 7,5 Hz).

- 15 Analyse élémentaire pour C₃₁H₃₉N₃OS, 0,5 fumarate : % Calc : C, 70,81 ; H, 7,38 ; N, 7,51 ; S, 5,73 ; % obtenus : C, 70,69 ; H, 7,33 ; N, 7,11 ; S, 5,96.

Exemple 25 : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-4-méthoxy-α-(4-méthoxyphényl)-benzèneacétamide, HCl, 0,5 H₂O (Composé 25) :

- 25 Le composé 25 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide 4,4'-diméthoxybenzylique (Toda, F. et al. Chem. Letts., pp. 373-376 (1990)) est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 173° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,19 (bs, 1H, +NH) ; 8,37 (m, 1H, NH-CO) ; 7,70 (bs, OH) ; 7,29 (d, 4H, 2 x Ph-OCH₃, J = 8,6 Hz) ; 7,05 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,7 Hz) ; 6,87 (d, 4H, 2 x Ph-OCH₃) ; 6,83 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 3,73 (s, 6H, 2 x OCH₃) ; 3,42 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,30-2,95 (m, 10H, pipérazine + CH₂-NH-CO) ; 2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,94 (m, 2H, CH₂).

Exemple 26 : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
2-éthyl-2-phényl-butyramide, dihydrochlorate, monohydrate
(Composé 26) :

Le composé 26 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
5 2-éthyl-2-phénylbutyrique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 195° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,12 (bs, 1H, +NH) ; 7,65 (m, 1H, NH-CO) ;
7,28 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 8 Hz) ; 6,82 (m, 2H, Ph-CH₃) ;
3,40 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,05 (m, 8H, pipérazine) ; 2,92 (m, 2H, CH₂-NH-CO) ;
2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,91 (m, 6H, 3 x CH₂) ; 0,63 (t, 6H,
10 2 x CH₃-CH₂, J = 7,2 Hz).

Analyse élémentaire pour C₂₇H₃₉N₃O, 2 HCl, H₂O : % Calc : C, 63,27 ; H, 8,46 ;
N, 8,20 ; O, 6,24 ; % obtenus : C, 63,67 ; H, 8,57 ; N, 8,19 ; O, 6,43.

Exemple 27 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
2-hydroxy-2-phényl-butyramide, fumarate (Composé 27) :

15 Le composé 27 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
α-hydroxy-α-phényl-butyrique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ;
p.f. : 179° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,03 (m, 1H, NH-CO) ; 7,55 (d, 2H, Ph,
J = 7,5 Hz) ; 7,30 (m, 2H, Ph) ; 7,22 (m, 1H, Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃,
20 J = 7,5 Hz) ; 6,81 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2H, CH=CH) ;
3,10 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,86 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,58 (bs, 4H, pipérazine) ;
2,41 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, CH₃) ; 2,21 (m, 1H, CH₂-CH₃) ; 2,17 (s, 3H,
CH₃) ; 1,86 (m, 1H, CH₂-CH₃) ; 1,60 (m, 2H, CH₂) ; 0,79 (t, 3H, CH₂-CH₃,
J = 7,2 Hz).

25 Analyse élémentaire pour C₂₅H₃₅N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 66,27 ; H, 7,48 ;
N, 7,99 ; % obtenus : C, 66,28 ; H, 7,35 ; N, 7,98.

Exemple 28 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
2-hydroxy-2-phényl-hexanamide, fumarate (Composé 28) :

28.1) Acide (±)-2-hydroxy-2-phényl-hexanoïque :

30 Cet intermédiaire est décrit par Newcomb M., et al. (J. Org. Chem., 43:3963 (1978)) ;
p.f. : 102° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,52 (m, 5H, Ph) ; 5,75 (bs, OH + COOH) ; 2,10 (m, 2H, CH₂-C-OH) ; 1,33 (m, 4H, CH₂-CH₂) ; 0,90 (m, 3H, CH₃).

28.2) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-2-hydroxy-2-phényl-hexanamide, fumarate :

- 5 Le composé 28 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-2-hydroxy-2-phényl-hexanoïque est utilisé à la place de l'acide diphenylacétique ; p.f. : 147° C.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,01 (m, 1H, NH-CO) ; 7,55 (d, 2H, Ph, J = 7,5 Hz) ; 7,25 (m, 3H, Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,81 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2H, CH=CH) ; 5,85 (bs, OH + COOH) ; 3,10 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,85 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,57 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,39 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,14 (m, 1H, 1/2 CH₂-C-OH) ; 1,84 (m, 1H, 1/2 CH₂-C-OH) ; 1,59 (m, 2H, CH₂) ; 1,25 (m, 4H, CH₂-CH₂-CH₃) ; 1,18 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 6,9 Hz).

- 15 Analyse élémentaire pour C₂₇H₃₉N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 67,25 ; H, 7,83 ; N, 7,59 ; % obtenus : C, 66,76 ; H, 7,69 ; N, 7,58.

Exemple 29 : (±)-2-chloro-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate, monohydrate (Composé 29) :

- 20 **29.1) (±)-2-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétonitrile :**

Ce composé est synthétisé en utilisant la même procédure que celle décrite par Gassman, P.G. et al., Tetrahedron Lett., 40:3773 (1978).

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,50 (m, 4H, Ph) ; 3,78 (bs, 1H, OH) ; 2,06 (s, 3H, CH₃).

- 25 **29.2) Acide (±)-2-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique :**

Un mélange de 2,3 g (12,7 mmol) de (±)-2-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétonitrile et 20 ml de HCl concentré est chauffé à 60° C pendant 3 heures puis est mis au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est séparé entre diéthyléther (50 ml) et NaOH 1N (50 ml). La phase organique est extraite deux fois avec 25 ml de NaOH 1N, et toutes les phases basiques sont réunies ensemble avant acidification avec HCl concentré. Le produit est extrait avec 2 x 50 ml de

diéthyléther, puis la solution est séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous vide pour donner 930 mg (36 %) d'une poudre blanche ; p.f. : 110-111° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,50 (m, 4H, Ph) ; 6,47 (bs, 2H, OH + COOH) ; 1,90 (s, 3H, CH₃).

5 **29.3) (±)-2-chloro-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate, monohydrate :**

Le composé 29 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-2-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 84° C.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,90 (m, 1H, NH-CO) ; 7,62 (m, 1H, Ph-Cl) ; 7,34 (m, 3H, Ph-Cl) ; 7,03 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,78 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 2H, CH=CH) ; 6,02 (bs, OH + COOH) ; 3,19 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,90 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,76 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,62 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, CH₃) ; 2,18 (s, 3H, CH₃) ; 1,72 (m, 5H, CH₂ + CH₃).

15 Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₂ClN₃O₂, fumarate, H₂O : % Calc : C, 59,62 ; H, 6,79 ; N, 7,45 ; % obtenus : C, 59,54 ; H, 6,47 ; N, 7,10.

Exemple 30 : (±)-4-chloro-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, 1,25 HCl, 0,5 H₂O (Composé 30) :

20 **30.1) Acide (±)-4-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique :**

Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 29.2 sauf que le (±)-4-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétonitrile (Gassman, P.G. et al., Tetrahedron Lett., 40:3773 (1978)) est utilisé à la place du (±)-2-chloro-α-hydroxy-α-méthyl benzèneacétonitrile.

25 RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,45 (m, 4H, Ph) ; 6,80 (bs, 2H, OH + COOH) ; 1,80 (s, 3H, CH₃).

30.2) (±)-4-chloro-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, 1,25 HCl, 0,5 H₂O :

30 Le composé 30 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-4-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 161,5° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,95 (bs, 1H, +NH) ; 8,20 (m, 1H, NH-CO) ;
7,56 (m, 2H, Ph-Cl) ; 7,39 (m, 2H, Ph-Cl) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 8 Hz) ; 6,82 (m,
2H, Ph-CH₃) ; 5,70 (bs, OH) ; 3,44 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,16- 2,99 (m, 10H,
pipérazine + CH₂-NH-CO) ; 2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,87 (m,
5 2H, CH₂) ; 1,62 (s, 3H, CH₃).

Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₂ClN₃O₂, 1,25 HCl, 0,5 H₂O : % Calc : C, 59,49 ;
H, 7,12 ; N, 8,67 ; % obtenus : C, 59,46 ; H, 7,01 ; N, 8,51.

Exemple 31 : (±)-3-chloro-N-[3{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-
propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate
10 (Composé 31) :

**31.1) Ethyl-ester de l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-
benzèneacétique :**

Dans un ballon tricol anhydre équipé d'une arrivée d'azote, d'un entonnoir, et d'un
condensateur à reflux sont introduits 400 mg (0,016 a.g.) de poudre de magnésium, quelques
15 gouttes d'une solution de 3-bromochlorobenzène (1,94 ml, 16,5 mmol) dans 10 ml de
diéthyléther sec, et un crystal d'iode. Le mélange est doucement chauffé jusqu'à ce que la
réaction commence, puis le reliquat de 3-bromochlorobenzène est ajouté goutte à goutte à un
débit qui maintient le reflux. L'agitation est poursuivie jusqu'à disparition complète du
magnésium (environ 1 heure). Le bromure de 3-chlorophénylmagnésium ainsi formé est
20 ensuite amené via une tubulure dans une solution préalablement refroidie (-78° C) de 1,64 ml
(15 mmol) de pyruvate d'éthyle dans 15 ml de diéthyléther sec. Après que cette addition soit
complète, on laisse la température de réaction lentement augmenter jusqu'à 20° C et le mélange
est agité toute la nuit. Le mélange réactionnel est refroidi brutalement à 0° C par l'addition de
3N HCl (10 ml) et extrait avec 2 x 20 ml de diéthyléther. L'extrait organique est ensuite
25 rincé avec de l'eau (2 x 20 ml), une solution saturée de chlorure de sodium (20 ml), et séché
sur du sulfate de sodium. L'évaporation du solvant sous pression réduite permet l'obtention
d'une huile jaune qui est purifiée sur colonne de chromatographie (éluant : pétrole léger
(bp. 40-65° C) / acétate d'éthyle : 95/5). 2,16 g (57 %) d'une huile pure incolore sont
obtenus.

30 RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,60 - 7,25 (m, 4H, Ph) ; 4,23 (q, 2H, CH₂,
J = 7,0 Hz) ; 3,89 (s, 1H, OH) ; 1,75 (s, 3H, CH₃) ; 1,29 (t, 3H, CH₂-CH₃).

31.2) Acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique :

A une solution de 2,16 g (9,44 mmol) d'éthyl-ester d'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-
α-méthyl-benzèneacétique dans 20 ml d'éthanol refroidi (0-5° C) est ajoutée goutte à goutte

- une solution de 1,24 g (18,8 mmol) de KOH dans 10 ml de H₂O. L'agitation est poursuivie pendant 3 heures à 25° C, et le solvant est évaporé. Le résidu est séparé entre H₂O et diéthyléther. Après décantation, la couche aqueuse est acidifiée à 0° C avec 3N HCl et extraite avec 2 x 50 ml de diéthyléther. L'extrait diéthyléther est séché sur sodium de sulfate et le solvant est évaporé sous pression réduite de façon à obtenir 1,76 g (93 %) d'une poudre blanche p.f. : 110-111° C.

RMN-¹H (100 MHz, CD₃OD, δ) : 7,80-7,42 (m, 4H, Ph) ; 1,89 (s, 3H, CH₃).

31.3) (±)-3-chloro-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate :

- 10 Le composé 31 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique : p.f. : 80-81° C.

- RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,17 (m, 1H, NH-CO) ; 7,57 (s, 1H, Ph-Cl) ; 7,49 (d, 1H, Ph-Cl, J = 7,63 Hz) ; 7,34 (m, 2H, Ph-Cl) ; 6,61 (s, 2H, -CH=CH-) ; 3,10 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,86 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,58 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,40 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,18 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,59 (m, 5H, CH₂ + CH₃).

Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₂ClN₃O₂, fumarate : % Calc : C, 61,59 ; H, 6,65 ; N, 7,70 ; % obtenus : C, 61,18 ; H, 6,60 ; N, 7,60.

- 20 **Exemple 32 : (±)-α-amino-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-benzèneacétamide, difumarate (Composé 32) :**

32.1) (±)-α-tert-butoxycarbonylamino-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-benzèneacétamide :

- 25 Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que la (±)-Boc-phénylglycine est utilisée à la place de l'acide diphénylacétique.

- RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,35 (m, 6H, Ph + NH-CO) ; 7,01 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,85 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,79 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 5,90 (m, 1H, NH-Boc) ; 5,10 (d, 1H, CH) ; 3,38 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,00-2,30 (m, 10H, pipérazine + CH₂-N) ; 2,35 (s, 3H, CH₃) ; 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 1,65 (m, 2H, CH₂) ; 1,40 (s, 9H, tBu).

32.2) (±)-α-amino-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-benzèneacétamide, difumarate :

Une solution de 1,47 g (3 mmol) de (±)-α-tert-butoxycarbonylamino-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-benzèneacétamide dans 20 ml de 1,4-dioxane est refroidie à 0° C avant addition de 7,5 ml (30 mmol) d'une solution de 4N HCl dans 1,4-dioxane. Après agitation toute la nuit à la température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous vide. Le résidu est mis en suspension dans 50 ml d'acétate d'éthyle et rincé avec 2 x 50 ml de NaOH 1N. Après séchage sur sulfate de sodium anhydre, la phase organique est concentrée pour donner 1,10 g (95 %) d'une huile incolore. Celle-ci est convertie en son sel de fumarate tel que décrit ci-dessus ; p.f. : 122-123° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 9,90 (bs, NH₃⁺) ; 8,52 (m, 1H, NH-CO) ; 7,47 (m, 5H, Ph) ; 7,03 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,79 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,75 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,55 (s, 4H, 2 x -CH=CH-) ; 4,82 (s, 1H, CH) ; 3,12 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,80 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,50 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,32 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,23 (s, 3H, CH₃) ; 2,17 (s, 3H, CH₃) ; 1,59 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₃H₃₂N₄O, difumarate : % Calc : C, 60,77 ; H, 6,58 ; N, 9,14 ; % obtenus : C, 60,61 ; H, 6,51 ; N, 8,87.

Exemple 33 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-(méthylsulfonylamino)-benzèneacétamide, HCl, 0,5 H₂O (Composé 33) :

33.1) Acide (±)-α-(méthylsulfonylamino)-benzèneacétique :

A une suspension agitée de 3,78 g (25 mmol) de (±)-phénylglycine dans 10 ml H₂O est ajoutée goutte à goutte une solution de NaOH 1N (25 ml) jusqu'à dissolution complète. Sous agitation forte, 2,7 ml (35 mmol) de chlorure de méthanesulfonyle sont ajoutés suivis par NaOH 1N en petite quantité pour maintenir l'alcalinité du mélange à environ pH 9. Après stabilisation du pH, l'agitation est poursuivie à température ambiante pendant une heure. Le mélange réactionnel est ensuite acidifié avec HCl 4N et extrait avec 2 x 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est rincée avec 50 ml HCl 1N suivi par 2 x 25 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et finalement séchée sur sulfate de sodium. La filtration et l'évaporation du solvant permettent l'obtention d'une huile jaune qui cristallise lentement lorsqu'elle est laissée toute la nuit à température ambiante. Les cristaux jaunes sont filtrés et rincés avec un mélange de pétrole léger (bp. 40-65° C) et de diéthyléther pour donner 1,87 g (32 %) d'une poudre blanche ; p.f. = 117° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 9,79 (bs, 1H, COOH) ; 7,40 (bs, 5H, Ph) ; 5,93 (d, 1H, SO₂NH, J = 7,0 Hz) ; 5,25 (d, 1H, CH) ; 2,74 (s, 3H, CH₃).

**33.2) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-(méthylsulfonylamino)-benzèneacétamide, HCl, 0,5 H₂O :**

- 5 Le composé 33 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-α-(méthylsulfonylamino)-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 151-152° C.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,05 (bs, 1H, +NH) ; 8,64 (m, 1H, NH-CO) ; 7,98 (m, 1H, NH-SO₂) ; 7,50 (d, 2H, Ph, J = 7,55 Hz) ; 7,36 (m, 3H, Ph) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,82 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 5,03 (d, 1H, CH, J = 6,8 Hz) ; 3,48 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,09 (m, 10H, pipérazine + CH₂-NH-CO) ; 2,76 (s, 3H, CH₃-SO₂) ; 2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,90 (m, 2H, CH₂) ; 1,62 (s, 3H, CH₃).

15 Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₄ClN₄O₃S, HCl, 0,5 H₂O : % Calc : C, 57,19 ; H, 7,20 ; N, 11,11 ; S, 6,36 ; % obtenus : C, 57,27 ; H, 7,09 ; N, 11,04 ; S, 6,09.

**Exemple 34 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
2-hydroxy-2-méthyl-4-méthoxy-benzènepropionamide, fumarate
(Composé 34) :**

34.1) (±)-2-hydroxy-2-méthyl-4-méthoxy-benzènepropionitrile :

- 20 Ce composé est synthétisé en utilisant la même procédure que celle décrite par Gassman, P.G. et al., Tetrahedron Lett., 40:3773 (1978).

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,10 (m, 4H, Ph) ; 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 2,98 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} = 14 Hz) ; 2,70 (bs, 1H, OH) ; 1,64 (s, 3H, CH₃).

34.2) Acide (±)-2-hydroxy-2-méthyl-4-méthoxy-benzènepropionique :

- 25 Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 29.2 sauf que le (±)-2-hydroxy-2-méthyl-4-méthoxy-benzènepropionitrile est utilisé à la place du (±)-2-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétronitrile.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,00 (m, 4H, Ph) ; 5,66 (bs, 2H, OH + COOH) ; 3,79 (s, 3H, OCH₃) ; 3,00 (AB, 2H, CH₂, J_{AB} = 13,7 Hz) ; 1,51 (s, 3H, CH₃).

34.3) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-2-hydroxy-2-méthyl-4-méthoxy-benzènepropionamide, fumarate :

Le composé 34 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-2-hydroxy-2-méthyl-4-méthoxy-benzènepropionique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 142° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,66 (m, 1H, NH-CO) ; 7,08-6,73 (m, 7H, Ph-CH₃ + Ph-OCH₃) ; 6,61 (s, 2H, CH=CH) ; 5,30 (bs, OH + COOH) ; 3,69 (s, 3H, OCH₃) ; 3,16 (m, 1H, 1/2 CH₂-NHCO) ; 2,95 (m, 1H, 1/2 CH₂-NHCO) ; 2,82 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,78 (AB, 2H, CH₂-PhOCH₃, J_{AB} = 13,35 Hz) ; 2,50 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,32 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,25 (s, 3H, CH₃) ; 2,17 (s, 3H, CH₃) ; 1,47 (m, 2H, CH₂) ; 1,26 (s, 3H, CH₃).

Analyse élémentaire pour C₂₆H₃₇N₃O₃, fumarate : % Calc : C, 64,85 ; H, 7,44 ; N, 7,56 ; % obtenus : C, 64,59 ; H, 7,42 ; N, 7,49.

Exemple 35 : N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-N-méthyl-α-phényl-benzèneacétamide, 0,75 fumarate (Composé 35) :

35.1) N-(3-hydroxypropyl)-N-méthyl-α-phényl-benzèneacétamide :

Le composé titre est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 1.1 sauf que la N-méthyl-3-hydroxypropylamine (Koepke, S.R. et al., J. Org. Chem. 44:2718 (1979)) est utilisée à la place du 3-amino-1-propanol.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7,29 (m, 10H, 2 x Ph) ; 5,24 (s, 1H, CH) ; 3,58 (m, 2H, CH₂-NCO) ; 3,48 (m, 2H, CH₂OH) ; 3,00 (s, 3H, CH₃) ; 1,71 (m, 2H, CH₂).

35.2) N-(3-iodopropyl)-N-méthyl-α-phényl-benzèneacétamide :

Le composé titre est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 1.2 sauf que le N-(3-hydroxypropyl)-N-méthyl-α-phényl-benzèneacétamide est utilisé à la place du α-hydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-α-phényl-benzèneacétamide.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7,32 (m, 10H, 2 x Ph) ; 5,18 (s, 1H, CH) ; 3,50 (m, 2H, CH₂-NCO) ; 3,12 (m, 2H, CH₂-I) ; 3,00 (s, 3H, CH₃) ; 2,10 (m, 2H, CH₂).

35.3) N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-N-méthyl- α -phényl-benzèneacétamide, 0,75 fumarate :

Un mélange de 2 g (5 mmol) de N-(3-iodopropyl)-N-méthyl- α -phényl-benzèneacétamide et 970 mg (5 mmol) de 1-(2,5-diméthylphényl)-pipérazine dans 15 ml d'acétonitrile est chauffé sous reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu est traité tel que décrit dans l'exemple 1 excepté pour la colonne de chromatographie (éluant : acétate d'éthyle / éthanol : 90/10). La mise sous forme de sel est effectuée en présence d'un équivalent de l'acide fumarique dans de l'éthanol au reflux pour donner le composé titre sous forme de solide blanc ; p.f. : 192° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,25 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,77 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 1,5H, 0,75 CH=CH) ; 5,52 (s, 0,5H, CH) ; 5,45 (s, 0,5H, CH) ; 3,37 (m, 2H, CH₂-N(CH₃)-CO) ; 2,98 (s, 1,5H, NCH₃) ; 2,86 (s, 1,5H, NCH₃) ; 2,82 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,60 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,40 (m, 1H, CH₂-N) ; 2,34 (m, 1H, CH₂-N) ; 2,23 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,67 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₇N₃O, 0,75 fumarate : % Calc : C, 73,04 ; H, 7,43 ; N, 7,74 ; % obtenus : C, 72,54 ; H, 7,30 ; N, 7,29.

Exemple 36 : (±)-N-[3-{4-(2-(1-hydroxypropyl)-phényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -phényl-benzèneacétamide, fumarate (Composé 36) :

36.1) 2-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-benzaldéhyde :

4,24 ml (40 mmol) de 2-fluorobenzaldéhyde, 8,34 ml (48 mmol) de N-benzylpipérazine et 6,62 g (48 mmol) de K₂CO₃ dans 60 ml de DMF sont chauffés à 150° C pendant 7 heures. Après refroidissement, le mélange est couvert avec 200 ml d'acétate d'éthyle, et la phase organique est rincée successivement avec 2 x 50 ml de H₂O et 2 x 50 ml d'une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na₂SO₄, l'acétate d'éthyle est évaporé pour obtenir une huile marron qui est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : pétrole léger (bp. 40-65° C) / acétate d'éthyle : 9/1 puis 8/2). L'évaporation des fractions appropriées sous pression réduite donne 10,91 g (91 %) d'un solide blanc ; p.f. : 60° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 10,32 (s, 1H, CHO) ; 7,78 (m, 1H, Ph-CHO) ; 7,47 (m, 1H, Ph-CHO) ; 7,32 (s, 5H, Ph) ; 7,10 (m, 2H, Ph-CHO) ; 3,60 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 3,12 (m, 4H, pipérazine) ; 2,68 (m, 4H, pipérazine).

36.2) (±)-2-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-α-éthyl-benzèneméthan 1 :

Dans un ballon tricol anhydre équipé d'une arrivée d'azote est introduite une solution de 1,8 ml (5,3 mmol, solution 3M dans le diéthyldéther) de bromure d'éthylmagnésium dans 10 ml de diéthyldéther sec. A cette solution préalablement refroidie (0 à 5° C) est ajouté goutte à goutte
5 1 g (3,5 mmol) de 2-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-benzaldéhyde dilué dans 5 ml de diéthyldéther sec, et l'agitation est poursuivie 30 minutes à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé à 0° C par une solution concentrée de chlorure d'ammonium et finalement dilué avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est rincée successivement avec 2 x 20 ml d'eau et 20 ml d'une solution concentrée de NaCl. Après
10 séchage sur Na₂SO₄, l'acétate d'éthyle est évaporé sous vide pour donner 880 mg (81 %) d'une huile incolore qui cristallise lentement à température ambiante ; p.f. : 97° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,25 (m, 9H, 2 x Ph) ; 6,55 (bs, OH) ; 4,70 (t, 1H, CH, J = 7 Hz) ; 3,55 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 2,98 (m, 4H, pipérazine) ; 2,60 (m, 4H, pipérazine) ; 1,78 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 1,00 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7 Hz).

15 36.3) (±)-2-(1-pipérazinyl)-α-éthyl-benzèneméthanol :

456 mg (1,5 mmol) de 2-(4-benzyl-1-pipérazinyl)-α-éthyl-benzèneméthanol sont dissous dans 30 ml d'éthanol et hydrogénés sur Pd/C 10 % à 40 PSI 40° C dans un appareil Parr. Après 4 heures, le mélange réactionnel est filtré au travers de Celite, et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 330 mg (100 %) de composé titre sous forme de solide
20 blanc ; p.f. : 95° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,21 (m, 4H, Ph) ; 4,72 (t, 1H, CH, J = 7 Hz) ; 3,00 (m, 8H, pipérazine) ; 2,30 (bs, OH) ; 1,80 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 1,05 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7 Hz).

36.4) N-(3-hydroxypropyl)-α-phényl-benzèneacétamide :

25 Le composé titre est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 1.1 sauf que l'acide diphénylacétique est utilisé à la place de l'acide benzylique ; p.f. : 85° C.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7,26 (m, 10H, 2 x Ph) ; 6,18 (m, 1H, NH-CO) ; 4,92 (s, 1H, CH) ; 3,55 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,41 (m, 2H, CH₂OH) ; 3,18 (bs, OH) ; 1,60 (m, 2H, CH₂).

36.5) N-(3-iodopropyl)- α -phényl-benzèneacétamide :

Le composé titre est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 1.2 sauf que le N-(3-hydroxypropyl)- α -phényl-benzèneacétamide est utilisé à la place du α -hydroxy-N-(3-hydroxypropyl)- α -phényl-benzèneacétamide ; p.f. : 114° C.

- 5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7,30 (m, 10H, 2 x Ph) ; 5,75 (m, 1H, NH-CO) ; 4,92 (s, 1H, CH) ; 3,38 (q, 2H, CH₂-NHCO, J = 6,53 Hz) ; 3,09 (t, 2H, CH₂I, J = 6,75 Hz) ; 2,02 (m, 2H, CH₂).

36.6) (\pm)-N-[3-{4-(2-(1-hydroxypropyl)-phényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -phényl-benzèneacétamide, fumarate :

- 10 710 mg (3,22 mmol) de (\pm)-2-(1-pipérazinyl)- α -éthyl-benzèneméthanol et 1,21 g (3,22 mmol) de N-(3-iodopropyl)- α -phényl-benzèneacétamide sont mis au reflux dans 20 ml d'acétonitrile pendant 4 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite, et le résidu est traité tel que décrit dans l'exemple 1 sauf pour la colonne de chromatographie (éluent : acétate d'éthyle/méthanol : 98/2). L'évaporation des fractions
- 15 collectées sous pression réduite donne 0,74 g (49 %) de la base du composé titre qui est convertie en son sel de fumarate en chauffant avec un équivalent d'acide fumarique dans l'éthanol absolu ; p.f. : 76° C.

- RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,29 (m, 1H, NH-CO) ; 7,41-7,09 (m, 14H, 2 x Ph + Ph-N) ; 6,61 (s, 2H, CH=CH) ; 4,92 (s, 1H, CH) ; 4,85 (m, 1H, CH(OH)) ;
- 20 3,13 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,95 (m, 2H, pipérazine) ; 2,69 (m, 2H, pipérazine) ; 2,50 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,37 (m, 2H, CH₂N) ; 1,55 (m, 4H, CH₂ + CH₂-CH₃) ; 0,86 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7,4 Hz).

Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₇N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 69,49 ; H, 7,03 ; N, 7,15 ; % obtenus : C, 69,31 ; H, 7,22 ; N, 7,33.

- 25 **Exemple 37** : (\pm)-N-[3-{4-(2-(1-méthoxypropyl)-phényl)-1-pipérazinyl}-propyl]- α -phényl-benzèneacétamide, fumarate (Composé 37) :

37.1) (\pm)-1-benzyl-4-[2-(1-méthoxypropyl)-phényl]-pipérazine :

- Dans un ballon tricol anhydre équipé d'une arrivée d'azote sont dissous 1,55 g (5 mmol) d'intermédiaire 36.1 dans 50 ml de DMF sec. 220 mg (5,5 mmol) d'hydruide de sodium (une
- 30 dispersion 60 % dans l'huile) sont ajoutés en une fois et le mélange réactionnel est agité toute la nuit à température ambiante avant addition de 0,22 ml (5,5 mmol) de iodure de méthyle dilué avec 2 ml de DMF sec. L'agitation est poursuivie pendant 2 autres heures, le mélange est

concentré sous pression réduite et le résidu fractionné entre 50 ml d'acétate d'éthyle et 25 ml de NaOH 1N. Après décantation, la phase organique est rincée successivement avec 25 ml de NaOH 1N et 25 ml d'une solution concentrée de chlorure de sodium. La filtration et l'évaporation du solvant donnent une huile qui est purifiée par chromatographie flash (éluant :
 5 pétrole léger (bp. 40-65° C) / acétate d'éthyle : 80/20). Les fractions pures sont collectées et concentrées pour donner 0,71 g (68 %) d'une huile incolore.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,30 (m, 9H, 2 x Ph) ; 4,70 (m, 1H, CH) ; 3,60 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 3,19 (s, 3H, OCH₃) ; 3,10-2,40 (m, 8H, pipérazine) ; 1,70 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 0,92 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7,0 Hz).

10 **37.2) (±)-1-[2-(1-méthoxypropyl)-phényl]-pipérazine :**

L'hydrogénation est effectuée telle que décrite pour l'intermédiaire 36.3.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,28 (m, 4H, Ph) ; 4,70 (m, 1H, CH) ; 3,18 (s, 3H, OCH₃) ; 3,12-2,70 (m, 8H, pipérazine) ; 1,70 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 0,92 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7,0 Hz).

15 **37.3) (±)-N-[3-{4-(2-(1-méthoxypropyl)-phényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide, fumarate :**

Le composé 37 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 36 sauf que la (±)-1-[2-(1-méthoxypropyl)-phényl]-pipérazine est utilisée à la place du (±)-2-(1-pipérazinyl)-α-éthyl-benzène-méthanol.

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,31 (m, 1H, NH-CO) ; 7,22 (m, 14H, 2 x Ph + Ph-N) ; 6,61 (s, 2H, CH=CH) ; 4,93 (s, 1H, CH) ; 4,59 (m, 1H, CH(OCH₃)) ; 3,14 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,07 (s, 3H, OCH₃) ; 2,95-2,50 (m, 8H, pipérazine) ; 2,43 (m, 2H, CH₂N) ; 1,60 (m, 4H, CH₂ + CH₂-CH₃) ; 0,86 (t, 3H, CH₂-CH₃, J = 7,33 Hz).

25 **Exemple 38 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate (Composé 38) :**

Le composé titre est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-2-phénylpropionique est utilisé à la place de l'acide diphenylacétique ; p.f. : 136° C.

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,97 (m, 1H, NH-CO) ; 7,25 (m, 5H, Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,5 Hz) ; 6,80 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,78 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2H, CH=CH) ; 3,58 (m, 1H, CH) ; 3,07 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,82 (bs, 4H, pipérazine) ;

2,57 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,39 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,23 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,59 (m, 2H, CH₂) ; 1,32 (d, 3H, CH₃, J = 7 Hz).

Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₃N₃O, fumarate : % Calc : C, 67,86 ; H, 7,52 ; N, 8,48 ;
% obtenus : C, 67,51 ; H, 7,44 ; N, 8,19.

- 5 **Exemple 39** : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxyméthyl-benzèneacétamide, monochlorhydrate,
0,5 H₂O (Composé 39) :

Le composé 39 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-tropique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 168-169° C.

- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,77 (bs, 1H, +NH) ; 8,34 (m, 1H, NH-CO) ;
7,28 (m, 5H, Ph) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,6 Hz) ; 6,82 (m, 2H, Ph-CH₃) ;
4,48 (bs, 1H, OH) ; 3,96 (m, 1H, CH) ; 3,61 (m, 1H, 1/2 CH₂-OH) ; 3,53 (m, 1H,
1/2 CH₂-OH) ; 3,45 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,17 (m, 2H, CH₂-NH-CO) 3,10 (m, 10H,
pipérazine) ; 2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,87 (m, 2H, CH₂).
- 15 Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₃N₃O₂, HCl, 0,5 H₂O : % Calc : C, 65,36 ; H, 8,00 ;
N, 9,53 ; % obtenus : C, 65,72 ; H, 7,85 ; N, 9,31.

Exemple 40 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-méthyl-4-méthoxy-benzèneacétamide,
1,25 fumarate, 0,6 H₂O (Composé 40) :

- 20 **40.1) Ethyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthoxy-
benzèneacétique :**

L'intermédiaire 40.1 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.1 sauf
que la 4-bromoanisole est utilisée à la place du 3-bromochlorobenzène.

- RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,51-6,82 (m, 4H, Ph) ; 4,25 (q, 2H, CH₂,
25 J = 7,0 Hz) ; 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 3,65 (s, 1H, OH) ; 1,82 (s, 3H, CH₃) ; 1,30 (t, 3H,
CH₂-CH₃).

40.2) Acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthoxy-benzèneacétique :

- L'intermédiaire 40.2 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.2 sauf
que l'éthyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthoxy-benzèneacétique est utilisé à
30 la place de l'éthyl-ester de l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique ;
p.f. : 129-130° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,52-6,85 (m, 4H, Ph) ; 4,70 (bs, 2H, OH + CO₂H) ; 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 1,75 (s, 3H, CH₃).

40.3) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthoxy-benzèneacétamide, 1,25 fumarate, 0,6 H₂O :

- 5 Le composé 40 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthoxy-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 90-91° C.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,12 (m, 1H, NH-CO) ; 7,45 (d, 2H, Ph-OCH₃, J = 8,7 Hz) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,57 Hz) ; 6,86 (d, 2H, Ph-OCH₃) ; 6,81 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2,5H, 1,25 -CH=CH-) ; 3,71 (s, 3H, OCH₃) ; 3,10 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,86 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,59 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,41 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,59 (m, 5H, CH₂, CH₃).

- 15 Analyse élémentaire pour C₂₅H₃₅N₃O₃, 1,25 fumarate, 0,6 H₂O : % Calc : C, 61,97 ; H, 7,14 ; N, 7,23 ; % obtenus : C, 62,41 ; H, 7,02 ; N, 7,22.

**Exemple 41 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthyl-benzèneacétamide, dichlorhydrate
(Composé 41) :**

- 20 **41.1) Ethyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthyl-benzèneacétique :**

L'intermédiaire 41.1 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.1 sauf que le 4-bromotoluène est utilisé à la place du 3-bromochlorobenzène.

25 RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,51-7,11 (m, 4H, Ph) ; 4,24 (q, 2H, CH₂-CH₃, J = 7,0 Hz) ; 3,78 (s, 1H, OH) ; 2,40 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,75 (s, 3H, CH₃) ; 1,30 (t, 3H, CH₂-CH₃).

41.2) Acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthyl-benzèneacétique :

- 30 L'intermédiaire 41.2 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.2 sauf que l'éthyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'éthyl-ester de l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique ; p.f. : 105-106° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,55-7,15 (m, 4H, Ph) ; 4,80 (bs, 2H, OH + CO₂H) ; 2,41 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,81 (s, 3H, CH₃).

41.3) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthyl-benzèneacétamide, dichlorhydrate :

- 5 Le composé 41 est préparé de manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-4-méthyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 145-147° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 10,93 (bs, 1H, +NH) ; 8,12 (m, 1H, NH-CO) ; 7,42 (d, 2H, Ph-C(OH), J = 8 Hz) ; 7,20 (d, 2H, Ph-C(OH)) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,9 Hz) ; 6,82 (m, 2H, Ph-CH₃) ; 5,23 (bs, OH) ; 3,41 (m, 2H, +NH-CH₂) ; 3,10 (m, 10H, pipérazine + CH₂-HNCO) ; 2,26 (s, 6H, 2 x Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,86 (m, 2H, CH₂) ; 1,61 (s, 3H, CH₃).

Analyse élémentaire pour C₂₅H₃₅N₃O₂, 2 HCl : % Calc : C, 62,23 ; H, 7,73 ; N, 8,71 ; % obtenus : C, 62,24 ; H, 7,94 ; N, 8,76.

- 15 **Exemple 42 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-1-naphtalèneacétamide, fumarate (Composé 42) :**

42.1) Ethyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-1-naphtalèneacétique :

- 20 L'intermédiaire 42.1 est préparé d'une manière analogue celle de à l'intermédiaire 31.1 sauf que le 1-bromonaphtalène est utilisé à la place du 3-bromochlorobenzène.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 8,30-7,35 (m, 7H, naphtalène) ; 4,19 (q, 2H, CH₂, J = 7 Hz) ; 3,69 (s, 1H, OH) ; 2,01 (s, 3H, CH₃) ; 1,09 (t, 3H, CH₂-CH₃).

42.2) Acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-1-naphtalèneacétique :

- 25 L'intermédiaire 42.2 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.2 sauf que l'éthyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-1-naphtalèneacétique est utilisé à la place de l'éthyl-ester de l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique ; p.f. : 152-153° C.

RMN-¹H (100 MHz, CD₃OD, δ) : 8,54 (m, 1H, naphtalène) ; 8,10-7,50 (m, 6H, naphtalène) ; 2,18 (s, 3H, CH₃).

42.3) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-1-naphtalèneacétamide, fumarate :

Le composé 42 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-1-naphtalèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphenylacétique ; p.f. : 136-137° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,41 (d, 1H, naphtalène) ; 8,29 (m, 1H, NH-CO) ; 7,89 (d, 1H, naphtalène, J = 7,39 Hz) ; 7,84 (d, 1H, naphtalène, J = 8,10 Hz) ; 7,63 (d, 1H, naphtalène, J = 7,21 Hz) ; 7,45 (m, 3H, naphtalène) ; 7,01 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,52 Hz) ; 6,79 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,74 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2H, -CH=CH-) ; 6,25 (bs, 1H, OH) ; 3,19 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,84 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,56 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,43 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,22 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,83 (s, 3H, CH₃) ; 1,66 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₅N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 68,43 ; H, 7,00 ; N, 7,48 ; % obtenus : C, 68,58 ; H, 7,16 ; N, 7,53.

15 Exemple 43 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-2-naphtalèneacétamide, 0,75 fumarate (Composé 43) :

43.1) Ethyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-2-naphtalèneacétique :

L'intermédiaire 43.1 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.1 sauf que le 2-bromonaphtalène est utilisé à la place du 3-bromochlorobenzène.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 8,10-7,40 (m, 7H, naphtalène) ; 4,25 (q, 2H, CH₂, J = 7 Hz) ; 3,95 (s, 1H, OH) ; 1,90 (s, 3H, CH₃) ; 1,29 (t, 3H, CH₂-CH₃).

43.2) Acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-2-naphtalèneacétique :

L'intermédiaire 43.2 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.2 sauf que l'éthyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-2-naphtalèneacétique est utilisé à la place de l'éthyl-ester de l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique ; p.f. : 169-170° C.

RMN-¹H (100 MHz, CD₃OD, δ) : 8,75-7,56 (m, 7H, naphtalène) ; 2,05 (s, 3H, CH₃).

**43.3) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-
α-méthyl-2-naphtalèneacétamide, 0,75 fumarate :**

Le composé 43 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
(±)-α-hydroxy-α-méthyl-2-naphtalèneacétique est utilisé à la place de l'acide
5 diphénylacétique ; p.f. : 132-133° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,17 (m, 1H, NH-CO) ; 8,03 (s, 1H, naphtalène) ;
7,89 (m, 3H, naphtalène) ; 7,71 (dd, 1H, naphtalène, J₁₂ = 8,60 Hz, J₁₃ = 1,42 Hz) ;
7,47 (m, 2H, naphtalène) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,57 Hz) ; 6,80 (s, 3H, Ph-CH₃) ;
6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 1,5H, 0,75 x -CH=CH-) ; 3,12 (m, 2H, CH₂-NHCO) ;
10 2,82 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,54 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,39 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s,
3H, Ph-CH₃) ; 2,16 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,73 (s, 3H, CH₃) ; 1,16 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₈H₃₅N₃O₂, 0,75 fumarate : % Calc : C, 69,90 ; H, 7,19 ;
N, 7,89 ; % obtenus : C, 69,64 ; H, 7,12 ; N, 7,56.

**Exemple 44 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
15 α-hydroxy-α-méthyl-1,1'-biphényl-3-acétamide, fumarate
(Composé 44) :**

**44.1) Ethyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-1,1'-biphényl-
3-acétique :**

L'intermédiaire 44.1 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.1 sauf
20 que le 3-bromobiphényle est utilisé à la place du 3-bromochlorobenzène.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,80-7,35 (m, 9H, biphényl) ; 4,25 (q, 2H, CH₂,
J = 7,0 Hz) ; 3,83 (s, 1H, OH) ; 1,81 (s, 3H, CH₃) ; 1,29 (t, 3H, CH₂-CH₃).

44.2) Acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-1,1'-biphényl-3-acétique :

L'intermédiaire 44.2 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.2 sauf
25 que l'éthyl-ester de l'acide (±)-α-hydroxy-α-méthyl-1,1'-biphényl-3-acétique est utilisé à la
place de l'éthyl-ester de l'acide (±)3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique ;
p.f. : 118-119° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,82-7,35 (m, 9H, biphényl) ; 6,20 (bs, 2H, OH,
CO₂H) ; 1,90 (s, 3H, CH₃).

**44.3) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-
α-méthyl-1,1'-biphényl-3-acétamide, fumarate :**

Le composé 44 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
(±)-α-hydroxy-α-méthyl-1,1'-biphényl-3-acétique est utilisé à la place de l'acide
5 diphénylacétique ; p.f. : 90-91° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,19 (m, 1H, NH-CO) ; 7,83 (s, 1H, biphényl) ;
7,63-7,34 (m, 8H, biphényl) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,54 Hz) ; 6,79 (s, 1H,
Ph-CH₃) ; 6,75 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 2H, -CH=CH-) ; 3,12 (m, 2H, CH₂-NHCO) ;
2,89 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,50 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,39 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,23 (s,
10 3H, Ph-CH₃) ; 2,15 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,68 (s, 3H, CH₃) ; 1,16 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₇N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 69,49 ; H, 7,03 ; N, 7,15 ;
% obtenus : C, 69,65 ; H, 6,94 ; N, 7,38.

**Exemple 45 : S-(+)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate
15 (Composé 45) :**

Le composé 45 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
S-(+)-atrolactique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 190-191° C
([α]_D = + 10,75 (c = 0,12, EtOH ; temp = 20° C)).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,09 (m, 1H, NH-CO) ; 7,53 (m, 2H, Ph) ;
20 7,31 (m, 2H, Ph) ; 7,22 (m, 1H, Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,57 Hz) ; 6,81 (s,
1H, Ph-CH₃) ; 6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2H, -CH=CH-) ; 3,10 (m, 2H,
CH₂-NHCO) ; 2,86 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,58 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,41 (m, 2H,
CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,61 (s, 3H, CH₃) ; 1,59 (m,
2H, CH₂).

25 Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₃N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 65,73 ; H, 7,29 ;
N, 8,21 ; % obtenus : C, 65,78 ; H, 7,51 ; N, 8,07.

**Exemple 46 : R-(-)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, 0,8 fumarate
(Composé 46) :**

30 Le composé 46 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
R-(-)-atrolactique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 190-191° C
([α]_D = -7,25 (c = 0,10, EtOH ; temp = 20° C)).

Analyse élémentaire pour $C_{24}H_{33}N_3O_2$, 0,8 fumarate : % Calc : C, 66,89 ; H, 7,47 ; N, 8,60 ; % obtenus : C, 66,43 ; H, 7,25 ; N, 8,56.

Exemple 47 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-benzylaminocarbonyl-benzèneacétamide, fumarate
(Composé 47) :

5

47.1) Benzyl-ester de l'acide (±)-α-benzylaminocarbonyl-benzèneacétique :

4,05 g (15 mmol) du monobenzyl-ester de l'acide phénylmalonique, 1,64 ml (15 mmol) de benzylamine et 2,23 g (16,5 mmol) d'hydroxybenzotriazole sont dissous dans 40 ml de dichlorométhane. Après refroidissement jusqu'à 0-5° C, 3,4 g (16,5 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide sont ajoutés en une fois, et l'agitation est poursuivie à 20° C pendant 4 heures. Le précipité blanc formé durant la réaction est filtré, et le filtrat est successivement rincé avec NaOH 1N (2 x 50 ml) et une solution saturée de chlorure de sodium (50 ml). Après séchage sur du sulfate de sodium, le solvant est évaporé, et le résidu est précipité en présence de dichlorométhane. Une filtration donne 3,19 g (59 %) d'une poudre blanche ; p.f. : 150-151° C.

15

RMN-¹H (100 MHz, CD₃OD, δ) : 7,70-7,35 (m, 15H, Ph) ; 5,35 (s, 2H, CH₂-O) ; 5,05 (s, 1H, CH) ; 4,51 (d, 2H, CH₂-N).

47.2) Acide (±)-α-benzylaminocarbonyl-benzèneacétique :

Dans une bouteille Parr sont introduits 1 g (2,78 mmol) de benzyl-ester de l'acide (±)-α-benzylaminocarbonyl-benzèneacétique dissous dans un mélange de 40 ml d'éthanol et 30 ml d'acide acétique et 200 mg de Pd/C 10 %. L'hydrogénation est effectuée sous 15 PSI H₂ à 30° C. Après 15 heures d'agitation, le mélange est filtré au travers de Celite, et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est fractionné entre 30 ml de diéther et 30 ml d'une solution saturée de NaHCO₃. L'extrait aqueux est décanté et rincé avec 30 ml de diéther. Après acidification avec HCl 3N à 0° C, la phase aqueuse est extraite avec 2 x 30 ml de diéther. La solution étherée est séchée sur du sulfate de sodium, filtrée, et le solvant évaporé pour donner 451 mg (60 %) d'une poudre blanche ; p.f. : 132-133° C.

25

RMN-¹H (100 MHz, CD₃OD, δ) : 7,70-7,35 (m, 10H, Ph) ; 4,80 (s, 1H, CH) ; 4,57 (m, 2H, CH₂-N).

**47.3) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-benzylaminocarbonyl-benzèneacétamide, fumarate :**

Le composé 47 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
(±)-α-benzylaminocarbonyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ;
5 p.f. : 90-91° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,69 (m, 1H, NH-CH₂Ph) ; 8,26 (m, 1H, NH-CO) ;
7,32 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,51 Hz) ; 6,80 (s 1H, Ph-CH₃) ;
6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 2H, -CH=CH-) ; 4,47 (s, 1H, CH) ; 4,31 (m, 2H,
NH-CH₂-Ph) ; 3,15 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,83 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,58 (bs, 4H,
10 pipérazine) ; 2,42 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,23 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ;
1,63 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₃₁H₃₈N₄O₂, fumarate : % Calc : C, 68,38 ; H, 6,89 ;
N, 9,11 ; % obtenus : C, 68,70 ; H, 7,06 ; N, 8,81.

**Exemple 48 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
15 α-(4-méthylphényl)-sulfonylamino-benzèneacétamide,
1,5 HCl, 0,5 H₂O (Composé 48) :**

48.1) Acide (±)-(4-méthylphényl)-sulfonylamino-benzèneacétique :

L'intermédiaire 48.1 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 33.1 sauf
que le chlorure de p-toluènesulfonyl est utilisé à la place du chlorure de méthanesulfonyl ;
20 p.f. : 188-189° C.

RMN-¹H (100 MHz, CD₃OD, δ) : 7,65 (m, 4H, p-toluène) ; 7,42 (s, 5H, Ph) ; 5,09 (d,
1H, CH) ; 2,55 (s, 3H, CH₃).

**48.2) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-(4-méthylphényl)-sulfonylamino-benzèneacétamide, 1,5 HCl,
25 0,5 H₂O :**

Le composé 48 est préparé d'une manière analogue à l'exemple 20 sauf que l'acide
(±)-(4-méthylphényl)-sulfonylamino-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide
diphénylacétique ; p.f. : 180-181° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 11,19 (bs, 1H, +NH) ; 8,54 (m, 2H, NH-CO,
30 NH-SO₂) ; 7,63 (m, 2H, Ph-SO₂) ; 7,26 (m, 7H, Ph-SO₂, Ph) ; 7,06 (d, 1H, Ph-CH₃,
J = 7,05 Hz) ; 6,83 (bs, 2H, Ph-CH₃) ; 4,92 (d, 1H, CH, J = 8,80 Hz) ; 3,37 (m, 2H,

+NH-CH₂) ; 3,12 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,97 (m, 6H, pipérazine, CH₂-NHCO) ; 2,35 (s, 3H, CH₃-PhSO₂) ; 2,26 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,20 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,77 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₈N₄O₃S, 1,5 HCl, 0,5 H₂O : % Calc : C, 60,21 ; H, 6,82 ; N, 9,36 ; S, 5,36 ; % obtenus : C, 60,59 ; H, 6,81 ; N, 9,21 ; S, 5,69.

- 5 **Exemple 49** : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-benzylcarbonylamino-benzèneacétamide, fumarate, 0,5 H₂O (Composé 49) :

49.1) Acide (±)-α-benzylcarbonylamino-benzèneacétique :

- 10 L'intermédiaire 49.1 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 33.1 sauf que le chlorure de phénylacétyle est utilisé à la place du chlorure du méthanesulfonyle.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 8,80 (bs, 1H, CO₂H) ; 7,30 (bs, 10H, 2 x Ph) ; 5,52 (d, 1H, NHCO, J = 7,0 Hz) ; 3,60 (m, 3H, CH + CH₂).

49.2) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-benzylcarbonylamino-benzèneacétamide, fumarate, 0,5 H₂O :

- 15 Le composé 49 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide (±)-α-benzylcarbonylamino-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide diphénylacétique ; p.f. : 158-159° C.

- 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,73 (d, 1H, CH-NH-CO, J = 8,0 Hz) ; 8,32 (m, 1H, NH-CO) ; 7,42-7,20 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,52 Hz) ; 6,80 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,75 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 2H, -CH=CH-) ; 5,43 (d, 1H, CH) ; 3,56 (s, 2H, CH₂-Ph) ; 3,10 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,80 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,50 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,34 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,23 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,58 (m, 2H, CH₂).

- 25 Analyse élémentaire pour C₃₁H₃₈N₄O₂, fumarate, 0,5 H₂O : % Calc : C, 67,40 ; H, 6,95 ; N, 8,98 ; % obtenus : C, 67,57 ; H, 6,86 ; N, 8,98.

Exemple 50 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-pr pyl]-
α-benzylaminocarbonyl-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate,
0,5 H₂O (Composé 50) :

50.1) Diéthyl-ester de l'acide (±)-α-méthyl-phénylmalonique :

- 5 L'intermédiaire 50.1 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 11 sauf que le diéthyl-ester de l'acide phénylmalonique est utilisé à la place du (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,39 (bs, 5H, Ph) ; 4,28 (q, 4H, OCH₂, J = 7,0 Hz) ; 1,88 (s, 3H, CH₃) ; 1,26 (t, 3H, CH₂-CH₃).

10 **50.2) Monoéthyl-ester de l'acide (±)-α-méthyl-phénylmalonique :**

L'intermédiaire 50.2 est préparé d'une manière analogue à l'intermédiaire 31.2 sauf que le diéthyl-ester de l'acide (±)-α-méthyl-phénylmalonique est utilisé à la place de l'éthyl-ester de l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique.

- 15 RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 9,38 (bs, 1H, CO₂H) ; 7,38 (m, 5H, Ph) ; 4,25 (q, 2H, OCH₂, J = 7,0 Hz) ; 1,90 (s, 3H, CH₃) ; 1,28 (t, 3H, CH₂-CH₃).

50.3) Ethyl-ester de l'acide (±)-α-benzylaminocarbonyl-α-méthyl-benzèneacétique :

- 20 L'intermédiaire 50.3 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 47.1 sauf que le monoéthyl-ester de l'acide (±)-α-méthyl-phénylmalonique est utilisé à la place du monobenzyl-ester de l'acide phénylmalonique.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,30 (m, 10H, 2 x Ph) ; 6,82 (m, 1H, NH-CO) ; 4,48 (m, 2H, CH₂) ; 4,27 (q, 2H, OCH₂, J = 7,0 Hz) ; 1,87 (s, 3H, CH₃) ; 1,26 (t, 3H, CH₂-CH₃).

50.4) Acide(±)-α-benzylaminocarbonyl-α-méthyl-benzèneacétique :

- 25 L'intermédiaire 50.4 est préparé d'une manière analogue à celle de l'intermédiaire 31.2 sauf que l'éthyl-ester de l'acide (±)-α-benzylaminocarbonyl-α-méthyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'éthyl-ester de l'acide (±)-3-chloro-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétique.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,25 (m, 10H, 2 x Ph) ; 6,26 (m, 1H, NH-CO) ; 4,45 (m, 2H, CH₂) ; 1,95 (s, 3H, CH₃).

**50.5) (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-benzylaminocarbonyl-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate,
0,5 H₂O :**

Le composé 50 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide
5 (±)-α-benzylaminocarbonyl-α-méthyl-benzèneacétique est utilisé à la place de l'acide
diphénylacétique p.f. : 159-160° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,40 (m, 1H, PhCH₂-NH-CO) ; 7,93 (m, 1H,
NH-CO) ; 7,26 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,52 Hz) ; 6,79 (s, 1H,
Ph-CH₃) ; 6,75 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 2H, -CH=CH-) ; 4,33 (d, 2H, CH₂-Ph,
10 J = 5,85 Hz) ; 3,19 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,79 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,54 (bs, 4H,
pipérazine) ; 2,39 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ;
1,71 (s, 3H, CH₃) ; 1,63 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₃₂H₄₀N₄O₂, fumarate, 0,5 H₂O : % Calc : C, 67,80 ;
H, 7,11 ; N, 8,78 ; % obtenus : C, 68,20 ; H, 7,08 ; N, 8,91.

**15 Exemple 51 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-méthoxy-α-méthyl-benzèneacétamide, 0,5 fumarate
(Composé 51) :**

Le composé 51 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 11 sauf que la (±)-N-
[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide
20 est utilisée à la place de la (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide ; p.f. : 172,5-173,5° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,16 (m, 1H, NH-CO) ; 7,35 (m, 5H, pH) ; 7,02 (d,
1H, Ph-CH₃, J = 7,54 Hz) ; 6,80 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,75 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s,
1H, 0,5 x -CH=CH-) ; 3,13 (m, 5H, CH₂-NHCO + OCH₃) ; 2,84 (bs, 4H, pipérazine) ;
25 2,54 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,37 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,23 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,18 (s, 3H,
Ph-CH₃) ; 1,64 (s, 3H, CH₃) ; 1,61 (m, 2H, CH₂).

Analyse élémentaire pour C₂₅H₃₅N₃O₂, 0,5 fumarate : % Calc : C, 69,35 ; H, 7,98 ;
N, 8,99 ; % obtenus : C, 69,34 ; H, 7,99 ; N, 8,69.

**30 Exemple 52 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-
α-benzoyloxy-α-méthyl-benzèneacétamide, 0,5 fumarate
(Composé 52) :**

Le composé 52 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 11 sauf que la (±)-N-
[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide et

le bromure de benzyle sont utilisés à la place de la (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide et de l'iodure de méthyle ;
p.f. : 153-154° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,94 (m, 1H, NH-CO) ; 7,50-7,26 (m, 10H, 2 x Ph) ; 7,00 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,46 Hz) ; 6,74 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,71 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,61 (s, 1H, 0,5 x -CH=CH-) ; 4,35 (AB, 2H, CH₂-Ph, J_{AB} = 12,25 Hz) ; 3,17 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,73 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,50 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,34 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,22 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,15 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,74 (s, 3H, CH₃) ; 1,61 (m, 2H, CH₂).

10 Analyse élémentaire pour C₃₁H₃₉N₃O₂, 0,5 fumarate : % Calc : C, 72,90 ; H, 7,60 ; N, 7,73 ; % obtenus : C, 73,01 ; H, 7,46 ; N, 7,27.

Exemple 53 : (±)-3,4-dichloro-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-méthyl-benzèneacétamide, fumarate
(Composé 53) :

15 Le composé 53 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 31 sauf que le 1-bromo-3,4-dichlorobenzène est utilisé à la place du 3-bromochlorobenzène ;
p.f. : 174-175° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,19 (m, 1H, NH-CO) ; 7,73 (d, 1H, Ph-Cl, J = 1,17 Hz) ; 7,59 (d, 1H, PhCl, J = 8,44 Hz) ; 7,50 (dd, 1H, PhCl) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,52 Hz) ; 6,81 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2H, -CH=CH-) ; 3,10 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,85 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,56 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,38 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,17 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,59 (m, 5H, CH₃ + CH₂).

25 Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₁Cl₂N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 57,93 ; H, 6,08 ; N, 7,24 ; % obtenus : C, 57,99 ; H, 6,24 ; N, 7,03.

Exemple 54 : (±)-N-[3-{4-(2,5-diméthylphényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-2-hydroxy-2-méthyl-propionamide, fumarate (Composé 54) :

Le composé 54 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 20 sauf que l'acide 2-hydroxyisobutyrique est utilisé à la place de l'acide diphenylacétique ; p.f. : 150-151° C.

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 7,85 (m, 1H, NH-CO) ; 7,02 (d, 1H, Ph-CH₃, J = 7,52 Hz) ; 6,81 (s, 1H, Ph-CH₃) ; 6,76 (d, 1H, Ph-CH₃) ; 6,60 (s, 2H, -CH=CH-) ; 3,13 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,88 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,67 (bs, 4H, pipérazine) ;

2,38 (m, 2H, CH₂-N) ; 2,24 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 2,18 (s, 3H, Ph-CH₃) ; 1,66 (m, 2H, CH₂) ; 1,24 (s, 6H, 2 x CH₃).

Analyse élémentaire pour C₁₉H₃₁N₃O₂, fumarate : % Calc : C, 61,45 ; H, 7,85 ; N, 9,35 ; % obtenus : C, 61,00 ; H, 7,89 ; N, 9,22.

5 **Exemple 55** : (±)-N-[3-{4-(2-(cyclopropylhydroxyméthyl)-phényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-phényl-benzèneacétamide, 1,25 fumarate, 0,5 H₂O (Composé 55) :

Le composé 55 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 36 sauf que le bromure de cyclopropylmagnésium est utilisé à la place du bromure d'éthylmagnésium ;
10 p.f. : 151-152° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,31 (m, 1H, NH-CO) ; 7,49-7,09 (m, 14H, 3 x Ph) ; 6,61 (s, 2,5H, 1,25 x -CH=CH-) ; 4,92 (s, 1H, Ph-CH) ; 4,51 (d, 1H, CH-(OH), J = 6,71 Hz) ; 3,13 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 3,00 (bs, 2H, pipérazine) ; 2,72 (bs, 2H, pipérazine) ; 2,58 (bs, 4H, pipérazine) ; 2,41 (m, 2H, CH₂-N) ; 1,63 (m,
15 2H, CH₂) ; 1,05 (m, 1H, CH) ; 0,36 (m, 4H, cyclopropane).

Analyse élémentaire pour C₃₁H₃₇N₃O₂, 1,25 fumarate, 0,5 H₂O : % Calc : C, 67,80 ; H, 6,80 ; N, 6,59 ; % obtenus : C, 68,21 ; H, 6,82 ; N, 6,12.

Exemple 56 : (±)-N-[3-{4-(2-(propyl)-phényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide, 0,75 fumarate
20 (Composé 56) :

56.1) (Z,E)-1-benzyl-4-[2-(1-propényl)-phényl]-pipérazine :

Dans un ballon tricol anhydre pourvu d'une arrivée d'azote contenant 80 ml de THF sec sont introduits 5,7 g (15,3 mmol) de bromure d'éthyltriphenylphosphonium. A ce mélange sont ajoutés goutte à goutte, à 20° C, 8,45 ml (16,9 mmol) d'une solution de phényllithium (2 M dans cyclohexane/diéthyléther : 7,3). L'agitation est poursuivie pendant une heure et à ce mélange d'un rouge foncé, refroidi à 0° C, est ajoutée goutte à goutte une solution de 4,3 g (15,3 mmol) de l'intermédiaire 36.1 dans 30 ml de THF sec. Après agitation toute la nuit, le précipité est filtré et rincé avec de l'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré sous vide, et le résidu huileux marron est soumis à chromatographie sur gel de silice (éluant : pétrole léger
30 (bp. 40-65° C) / acétate d'éthyle : 90/10) pour donner 2,71 g (60 %) d'une huile pure jaune pâle.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,45-6,90 (m, 9H, 2 x Ph) ; 6,60 (m, 1H, Ph-CH=CH-) ; 6,20 (m, 1/2 CH, 1/2 x Ph-CH=CH-) ; 5,79 (m, 1/2 CH, 1/2 x Ph-CH=CH-) ; 3,60 (m, 2H, CH₂-Ph) ; 3,00 (m, 4H, pipérazine) ; 2,60 (m, 4H, pipérazine) ; 1,90 (m, 3H CH₃).

5 **56.2) 1-[2-(1-propényl)-phényl]-pipérazine :**

Un mélange de 2,71 g (9,3 mmol) de (Z,E)-1-benzyl-4-[2-(1-propényl)-phényl]-pipérazine et 100 mg de Pd/C 10 % dans 30 ml d'éthanol sont hydrogénés sous 40 PSI H₂ à 40° C pendant 15 heures dans un appareil Parr. Puis le mélange réactionnel est filtré sur une couche de Celite, et le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 1,78 g (94 %) d'une
10 poudre blanche ; p.f. : 145-146° C.

RMN-¹H (100 MHz, CDCl₃, δ) : 7,18 (m, 4H, Ph) ; 4,55 (bs, NH) ; 3,30-2,90 (m, 8H, pipérazine) ; 2,60 (m, 2H, CH₂-Ph) ; 1,68 (m, 2H, CH₂) ; 1,00 (t, 3H, CH₃, J = 7,0 Hz).

15 **56.3) (±)-N-[3-{4-(2-(propyl)-phényl)-1-pipérazinyl}-propyl]-α-hydroxy-α-phényl-benzèneacétamide, 0,75 fumarate :**

Le composé 56 est préparé d'une manière analogue à celle de l'exemple 1 sauf que la (±)-1-[2-(1-propényl)-phényl]-pipérazine est utilisée à la place de la 1-(3-méthylphényl)-pipérazine ; p.f. : 152-153° C.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO d₆, δ) : 8,37 (m, 1H, NH-CO) ; 7,40-6,99 (m, 14H, 3 x Ph) ; 6,60 (s, 1,5H, 0,75 x -CH=CH-) ; 3,20 (m, 2H, CH₂-NHCO) ; 2,84 (m, 4H, pipérazine) ; 2,59 (m, 6H, pipérazine + Ph-CH₂) ; 2,44 (m, 2H, CH₂-N) ; 1,67 (m, 2H, CH₂) ; 1,60 (m, 2H, CH₂-CH₃) ; 0,92 (t, 3H, CH₃, J = 7,46 Hz).
20

Analyse élémentaire pour C₃₀H₃₇N₃O₂, 0,75 fumarate : % Calc : C, 70,94 ; H, 7,22 ; N, 7,52 ; % obtenus : C, 70,71 ; H, 7,28 ; N, 7,07.

25 **Essai de liaison au récepteur α₁-adrénergique :**

L'affinité de composés variés de l'invention pour les récepteur α₁-adrénergiques est déterminée en mesurant l'inhibition de la liaison de la [³H]prazosine (DuPont NEN, Les Ulis, France) au cortex cérébral de rat selon une méthode dérivée de celle de Morrow et Creese, Mol. Pharmacol. 29:321 (1986). Les cortex cérébraux de rats mâles Sprague Dawley sont
30 homogénéisés à 4° C dans Tris-HCl 50 mM pH = 7,7 et centrifugés à 50 000 g pendant 30 minutes à 4° C. Les culots sont à nouveau mis en suspension dans le même tampon et centrifugés à nouveau à 50 000 g pendant 30 minutes à 4° C.

L'inhibition compétitive de la liaison de 0,2 nM [³H]prazosine est effectuée en triple avec des composés tests non étiquetés de l'invention dans des concentrations variant de 10⁻¹¹M à 10⁻²M. Des membranes de cortex cérébral de rat (5 mg (humide) / ml) sont incubées pendant 30 minutes à 25° C dans Tris-HCl 50 mM, pH = 7,7. La [³H]prazosine liée est séparée de la

5 [³H]prazosine libre par filtration immédiate au travers de filtres en fibres de verre Whatman GF/B en utilisant des récupérateurs de cellules Brandel. Les filtres sont rincés trois fois avec le même tampon à 0-4° C et on teste leur radioactivité par spectrométrie liquide à scintillation.

Les liaisons spécifiques sont obtenues en soustrayant les liaisons non-spécifiques (déterminées

10 en présence de 10 µM de phentolamine (Sigma Chemical Co., St. Louis MO)) des liaisons totales. Les données relatives aux liaisons sont analysées par analyse par régression non-linéaire itérative assistée par ordinateur, en utilisant le programme Ligand (Munson, P.J., Rodbard, D. Anal. Biochem. 107:220 (1980)).

L'IC₅₀ (concentration nécessaire pour inhiber 50 % des liaisons spécifiques) de chacun des

15 composés tests est donnée en Tableau I.

TABLEAU I

AFFINITÉ DE LIAISON DU RÉCEPTEUR α_1 -ADRENERGIQUE			
Composé No.	Ki (nM)	Composé No.	Ki (nM)
1	51	29	67
2	30	30	44
3	60	31	43
4	66	32	51
5	60	33	40
6	480	34	45
7	30	35	90
8	16	36	170
9	28	38	30
10	27	39	27
11	38	40	38
13	30	41	27
14	27	42	22
15	27	43	29
16	41	44	73
17	54	45	13
18	55	46	48
19	60	47	14
20	27	48	29
21	64	49	50
22	25	50	50
23	98	51	110
24	69	52	51
25	29	54	280
26	74	55	300
27	31	56	25
28	36		

Essai de contraction de l'urètre :

Les urètres sont extraites de lapins mâles New Zealand, et nettoyées des tissus connexes environnants. Des bandes d'urètres de la prostate (3 mm de large, 10-15 mm de long) sont suspendues (1 g de tension) dans des bains pour organes contenant 10 ml de solution physiologique (pH 7,4) à 37° C sous une atmosphère de 95 % O₂ / 5 % CO₂ ; NaCl (118 mM) ; KCl (4,7 mM) ; CaCl₂ (2,5 mM) ; KH₂PO₄ (1,2 mM) ; MgSO₄ (1,2 mM) ; NaHCO₃ (25 mM) ; glucose (11 mM). Des réponses contractiles sont mesurées en utilisant des transducteurs à déplacement de force ("force displacement transducers") couplés à un polygraphe Gould 8000S. Une période d'équilibration ou équilibrage d'une heure est prévue avant l'expérimentation. Après l'équilibration, les préparations sont sensibilisées par une concentration submaximale de phényléphrine. Quarante cinq minutes après la sensibilisation, une courbe concentration-effet pour la phényléphrine est établie. Afin de déterminer l'effet des composés tests, différentes préparations provenant du même animal sont utilisées en parallèle. Une préparation sert de contrôle alors que les autres reçoivent une concentration d'un composé test introduit dans le bain 30 minutes avant la phényléphrine (Auguet, M., et al., European J. Pharmacol. 217:153 (1995)).

Les constantes de dissociation (K_b) des composés tests sont déterminées en utilisant l'équation suivante : $K_b = [B] / (\text{rapport dosique} - 1)$; dans laquelle [B] est la concentration du composé test et (rapport dosique) est l'EC₅₀ de la phényléphrine en présence du composé test divisée par l'EC₅₀ de la préparation de contrôle. Ces résultats sont ensuite exprimés comme le logarithme négatif du K_b . Les valeurs d'EC₅₀ sont calculées à partir de la réponse contractile maximum à la phényléphrine par analyse par ordinateur en utilisant une régression linéaire sur les valeurs de tension moyennes. La réponse contractile maximale de chaque préparation qui a été soumise au composé test est déterminée en comparant la réponse provoquée par l'application de la concentration sensibilisante de phényléphrine avec la réponse provoquée dans la préparation de contrôle (qui n'a pas reçu les composés tests).

Les résultats obtenus pour les composés test sont donnés en Tableau II.

TABLEAU II

INHIBITION DE LA CONTRACTION DE L'URÈTRE	
Composé N°	-log K_b
2	8
7	8,1
8	8,2
9	8,1
10	8,2
11	6,9
13	8,2
14	7,8
15	7,9
16	7,8
17	7,7
20	7,5
22	8,3
25	7,6
27	7,6
38	7,5
39	7,3
42	7,68
45	8,3
46	7,5
47	7,07
48	7,02
50	6,92

Essai de contraction de la veine portale et de l'aorte de rat :

- L'aorte et la veine portale sont extraites de rats mâles Sprague Dawley (275 - 350 g, Charles River, France) après dislocation cervicale et nettoyées des tissus connexes environnants. Des bandes longitudinales (une par animal) de la veine portale (3 mm de large, 10 - 15 mm de long) et des anneaux dénudés de l'endothélium (\approx 2 mm de large) de l'aorte sont suspendus (tension : veine portale = 0,5 g ; aorte = 2 g) dans des bains pour organes contenant 10 ml de solution physiologique (composée de NaCl (118 mM), KCl (4,7 mM),

- CaCl₂ (2,5 mM), KH₂PO₄ (1,2 mM), MgSO₄ (1,2 mM), NaHCO₃ (25 mM), glucose (11 mM)) à 37° C et gazée avec 95 % O₂ / 5 % CO₂. Des réponses contractiles sont mesurées en utilisant des transducteurs à déplacement de force soit couplés à un polygraphe Gould 8000S, soit connectés à un système de récupération de données (IOS, Dei Lierre, Mitry-Mory, France). Une période d'équilibration ou équilibration d'une heure est prévue avant l'expérimentation. Après l'équilibration, les préparations sont sensibilisées avec une concentration submaximale de phényléphrine (1 µM pour l'aorte ; 3 µM pour la veine portale). Lorsque la contraction provoquée par la phényléphrine est stable, un défaut de relaxation après addition de carbachol (10 µM) indique une désorganisation réussie de l'endothélium de l'aorte. Soixante-quinze minutes après la sensibilisation, une courbe concentration-effet pour la phényléphrine est établie. Pour déterminer l'effet des composés tests, différentes préparations sont utilisées en parallèle. L'une sert de contrôle, alors que les autres reçoivent les différents composés tests introduits dans le bain 60 minutes avant l'administration de phényléphrine.
- Les résultats sont exprimés comme des moyennes ± S.E.M. ou pourcentage de contraction. La réponse contractile maximum de chaque préparation qui a été soumise à un composé test est déterminée en comparant la réponse provoquée par l'application de la concentration sensibilisante de phényléphrine avec la réponse provoquée dans la préparation contrôle (qui n'a reçu que la phényléphrine). Les valeurs d'EC₅₀ sont calculées à partir de la réponse contractile maximum par analyse par ordinateur en utilisant une régression linéaire sur les valeurs de tension moyennes. Les constantes de dissociation (K_b) des composés tests sont déterminées pour chaque composé test selon l'équation suivante : $K_b = [B] / (\text{rapport dosique} - 1)$; dans laquelle [B] est la concentration du composé test et (rapport dosique) est l'EC₅₀ de l'agoniste en présence du composé test divisée par l'EC₅₀ contrôle. Le tableau III donne le K_b du composé 45 et de l'α₁-antagoniste, la Prazosine (Sigma, Clery en Vescin, France).

TABLEAU III

	Composé 45	Prazosine
K _b (Aorte)	45 nM	5 pM
K _b (Veine portale)	1,4 nM	400 pM
Sélectivité K _b (Aorte) / K _b (Veine)	32	0,01

Essai de contraction de l'aorte et de la veine portale du lapin :

- L'aorte et la veine portale sont extraites de lapins mâles New Zealand (2,5 - 3,5 kg, Dombes Romans, France) après dislocation cervicale, et nettoyées des tissus connexes environnants.

Des bandes longitudinales (4 par animal - 3 mm de largeur, 10 à 15 mm de long) ou des anneaux dénudés de l'endothélium (1 mm de large) de l'aorte sont suspendus (tension : veine portale = 0,5 g ; aorte = 2 g) dans des bains pour organes contenant 10 ml de solution physiologique (composée de NaCl (118 mM), KCl (4,7 mM), CaCl₂ (2,5 mM), KH₂PO₄ (1,2 mM), MgSO₄ (1,2 mM), NaHCO₃ (25 mM), glucose (11 mM)) à 37° C et gazés avec 95 % O₂ / 5 % CO₂. Des réponses contractiles sont mesurées en utilisant des transducteurs à déplacement de force couplés à un polygraphe Gould RS3400. Une période d'équilibration ou équilibrage de une heure est prévue avant expérimentation. Après équilibrage, les préparations sont sensibilisées avec une concentration submaximale de phényléphrine (1 µM pour la veine portale ; 3 µM pour l'aorte). Lorsque la contraction provoquée par la phényléphrine est stabilisée, du carbachol (10 µM) est administré dans le but de contrôler la désorganisation de l'endothélium dans les vaisseaux. Soixante-quinze minutes après la sensibilisation, une courbe concentration-effet pour la phényléphrine est établie. Afin de déterminer l'effet des composés tests, différentes préparations sont utilisées en parallèle. L'une sert de contrôle, alors que les autres reçoivent différentes concentrations de composé test introduit dans le bain 60 minutes avant la phényléphrine.

Les résultats sont exprimés comme des moyennes \pm S.E.M. ou pourcentage de la contraction. La réponse contractile maximale de chaque préparation ayant été soumise à un composé test est déterminée en comparant la réponse déclenchée par l'application de la concentration sensibilisante de phényléphrine avec la réponse déclenchée dans la préparation contrôle (qui n'a reçu que de la phényléphrine). Les valeurs d'EC₅₀ sont calculées à partir de la réponse contractile maximum par analyse par ordinateur en utilisant une régression linéaire sur les valeurs de tension moyennes. Les constantes de dissociation des composés tests (K_b) sont déterminées pour chaque antagoniste selon l'équation suivante : $K_b = [B] / (\text{rapport dosique} - 1)$; dans laquelle [B] est la concentration du composé test et (rapport dosique) est l'EC₅₀ de l'agoniste en présence du composé test divisée par l'EC₅₀ contrôle. Le tableau IV donne le K_b du composé 45 et de la Prazosine.

TABLEAU IV

	Composé 45	Prazosine
K _b (Aorte)	63 nM	2 nM
K _b (Veine portale)	1,6 nM	4 nM
Sélectivité	40	0,5
K _b (Aorte) / K _b (Veine)		

Essai de contraction de la veine saphène de lapin :

La veine saphène caudale est extraite de lapins mâles New Zealand (2,5 à 3 kg, Dombes
Romans, France) après dislocation cervicale et nettoyée des tissus connexes environnants. Des
anneaux de 2-3 mm de largeur sont découpés sous une lentille de dissection. Les anneaux sont
5 suspendus sous une tension de 1 g à 37° C dans des bains pour organes contenant 10 ml de
solution physiologique (composée de NaCl (118 mM), KCl (4,7 mM), CaCl₂ (2,5 mM),
KH₂PO₄ (1,2 mM), MgSO₄ (1,2 mM), NaHCO₃ (25 mM), glucose (11 mM)) à 37° C et
gazés avec 95 % O₂ / 5 % CO₂. Les réponses contractiles sont mesurées en utilisant des
transducteurs à déplacement de force couplés à un polygraphe Gould RS3400. L'endothélium
10 est enlevé en faisant rouler doucement de petits forceps sur la surface luminale des anneaux
artériels et en perfusant un flux doux de carbogène pendant 5 minutes au travers de la veine.
Une période d'équilibration ou équilibrage d'une heure est prévue avant l'expérimentation.
Pendant cette période d'équilibrage, on laisse la tension des anneaux veineux se relâcher et la
tension finale est maintenue à 0,5 g. Après équilibrage, les préparations sont sensibilisées par
15 une concentration submaximale (3 µM) de phényléphrine. Lorsque la contraction déclenchée
par la phényléphrine est stabilisée, du carbachol (10 µM) est administré afin de contrôler la
désorganisation de l'endothélium dans les vaisseaux. Soixante-quinze minutes après la
sensibilisation, une courbe concentration-effet pour la phényléphrine est établie. Afin de
déterminer l'effet des composés tests, différentes préparations sont utilisées en parallèle. L'une
20 sert de contrôle alors que les autres reçoivent les différents composés tests introduits dans le
bain 60 minutes avant l'administration de phényléphrine.

Les résultats sont exprimés comme des moyennes ± S.E.M. ou pourcentage de la contraction.
La réponse contractile maximale de chaque préparation ayant été soumise au composé test est
déterminée en comparant la réponse déclenchée par l'application de la concentration
25 sensibilisante de phényléphrine avec la réponse déclenchée dans la préparation contrôle (qui n'a
reçu que la phényléphrine). Les valeurs d'EC₅₀ sont calculées à partir de la réponse contractile
maximum par analyse par ordinateur en utilisant une régression linéaire sur les valeurs de
tension moyennes. Les constantes de dissociation du composé test (K_b) sont déterminés pour
chaque composé test selon l'équation suivante : $K_b = [B] / (\text{rapport dosique} - 1)$; dans
30 laquelle [B] est la concentration du composé test et (rapport dosique) est l'EC₅₀ de l'agoniste en
présence du composé test divisée par l'EC₅₀ contrôle. Le tableau V donne le K_b du
composé 45 et de la Prazosine.

TABLEAU V

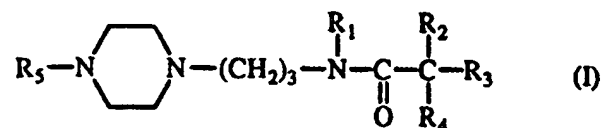
	Composé 45	Prazosine
K_b (Veine saphène)	15 nM	13 nM
Sélectivité	9,4	3,3
K_b (Veine saphène) / K_b (Veine portale)		

Autres modes de réalisation :

- On comprend que, alors que l'invention a été décrite en liaison avec sa description détaillée, cette description est prévue pour illustrer et non pas limiter la portée de l'invention, qui est définie par la portée des revendications annexées. D'autres aspects, avantages et modifications sont compris dans les revendications.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule I :



5 dans laquelle :

R_1 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur ;

R_2 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR_6 , $\text{S(O)}_m\text{R}_6$ dans lequel m vaut 0, 1 ou 2, $\text{NHS(O)}_n\text{R}_6$ dans lequel n vaut 1 ou 2, OC(O)R_6 , $\text{C(O)NR}_6\text{R}_7$, NR_6R_7 , ou $\text{N(R}_7\text{)C(O)R}_6$;

10 chacun des R_3 et R_4 , de façon indépendante l'un de l'autre, représente l'hydrogène, ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : alkyle inférieur, cycloalkyle, aryle, aryl-alkyle inférieur, hétérocycle, ou hétérocycle-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 , CN , NO_2 , CF_3 , un hétérocycle, ou un aryle, ou R_3 et R_4 , ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, forment un aryle ou hétérocycle, substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un
15 alkyle inférieur, OH , ou un hydroxy-alkyle inférieur ;

R_5 représente un aryle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un hydroxyl-alkyle inférieur, un hydroxy-cycloalkyle, un alcoxy-alkyle inférieur, un alcoxy-cycloalkyle, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 , ou CN ; et

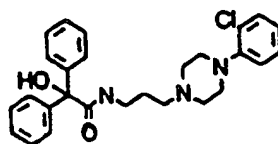
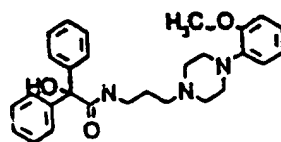
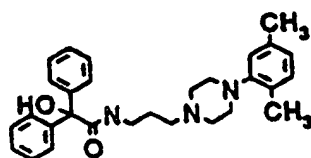
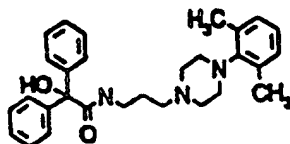
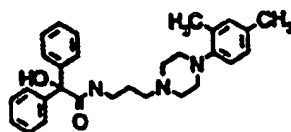
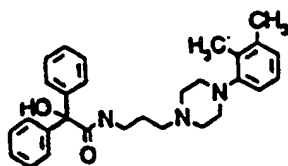
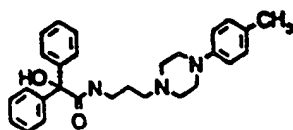
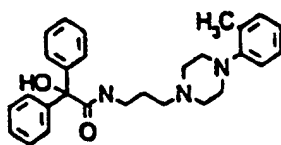
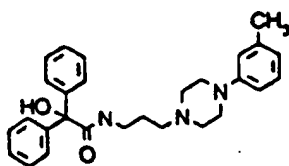
20 chacun des R_6 et R_7 , de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : un alkyle inférieur, un aryle ou un aryl-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, ou un alcoxy inférieur ; dans lequel si R_3 ou R_4 représente un hydrogène, R_2 ne représente pas OH ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

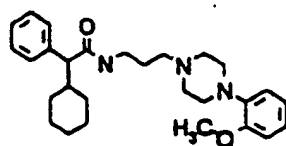
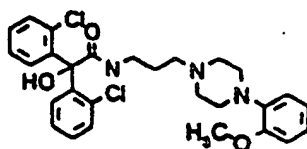
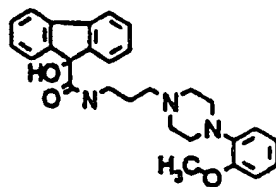
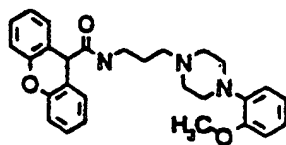
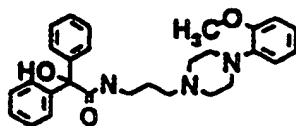
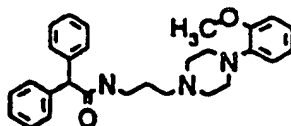
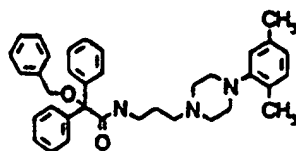
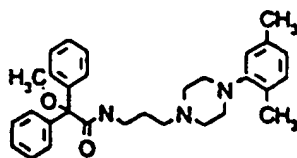
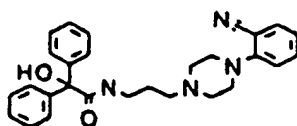
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans lequel R_1 représente un hydrogène
25 ou un alkyle inférieur ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

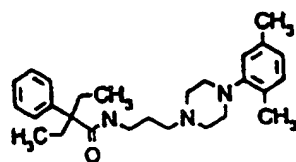
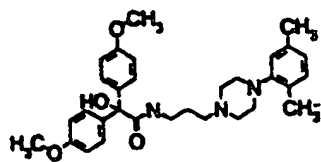
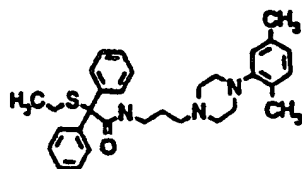
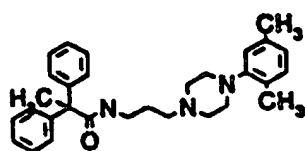
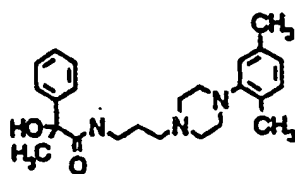
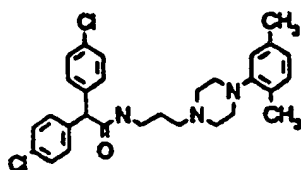
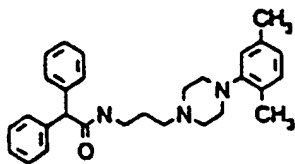
3. Composé selon la revendication 2, dans lequel R_2 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR_6 dans lequel R_6 représente un hydrogène ou un aryl-alkyle inférieur, SR_6 dans lequel R_6 représente un alkyle inférieur, NH_2 , $NHSO_2R_6$ dans lequel R_6 représente un alkyle inférieur ou un aryl-alkyle inférieur, $OC(O)R_6$ dans lequel R_6 représente un aryl-alkyle inférieur, $C(O)NR_6R_7$ ou $N(R_7)C(O)R_6$ dans lequel R_7 représente un hydrogène et R_6 représente un aryl-alkyle inférieur ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
4. Composé selon la revendication 3, dans lequel R_5 représente un phényle substitué ou non substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, CN, un halogène, un hydroxy-alkyle inférieur, un hydroxy-cyclo-alkyle, un alcoxy inférieur-alkyle inférieur, ou OR_6 (dans lequel R_6 est un alkyle inférieur) ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.
5. Composé selon la revendication 4, dans lequel chacun des R_3 et R_4 , de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non substitués : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, ou un aryle, dans lequel ledit substituant est un halogène, OR_6 dans lequel R_6 est un alkyle inférieur, ou un aryle ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.
6. Composé selon la revendication 5, dans lequel R_1 représente un hydrogène et R_5 représente le 2,5-diméthyl-phényle ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.
7. Composé selon la revendication 6, dans lequel R représente OR_6 dans lequel R_6 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.
8. Composé selon la revendication 6, dans lequel R_3 représente un alkyle inférieur et R_4 représente un phényle ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.
9. Composé selon la revendication 4, dans lequel R_3 et R_4 , ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, forment un aryle ou un hétérocycle substitué ou non substitué ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.
10. Composé selon la revendication 9, dans lequel R_1 représente l'hydrogène et R_5 représente le 2-méthoxy-phényle ou le 2,5-diméthyl-phényle ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.
11. Composé selon la revendication 10, dans lequel R_2 représente OR_6 dans lequel R_6 représente l'hydrogène, un alkyle inférieur ou un aryl-alkyle inférieur ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.

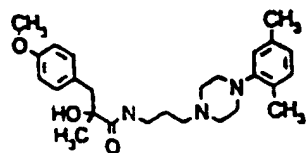
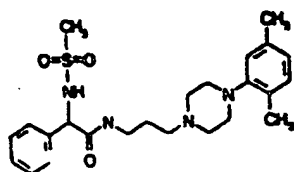
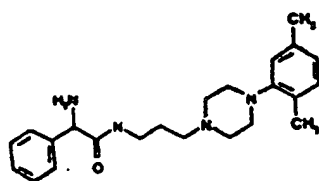
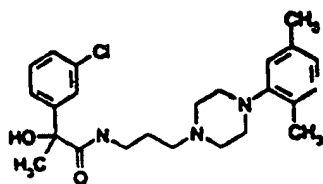
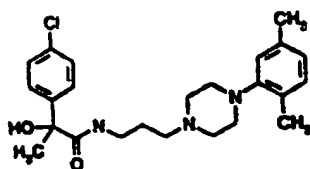
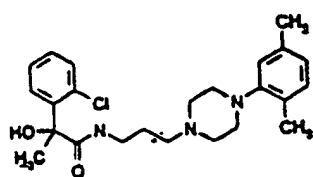
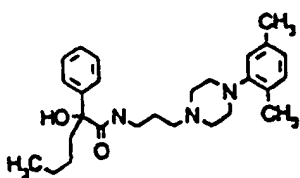
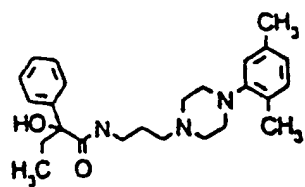
12. Composé selon la revendication 11, dans lequel R₃ et R₄, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, forment le 9-xanthényle-9-fluorényle.

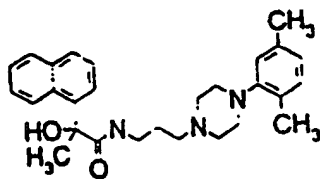
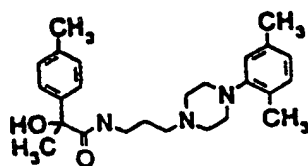
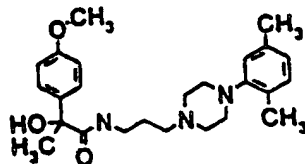
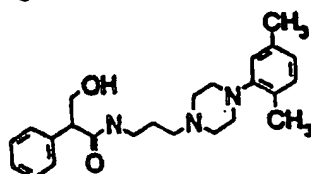
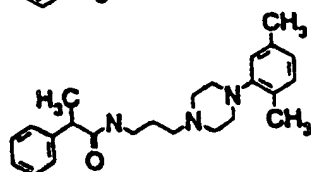
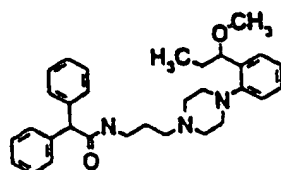
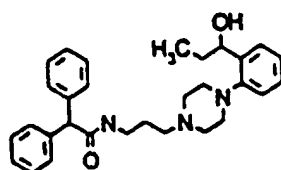
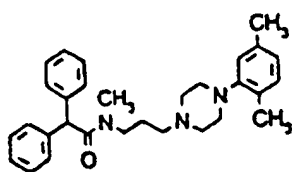
13. Composé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé répond à la formule :

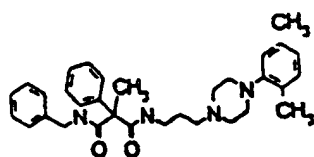
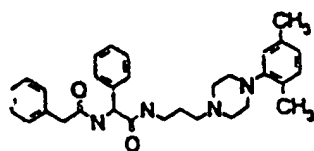
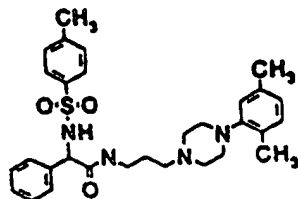
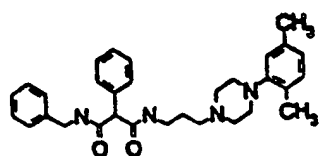
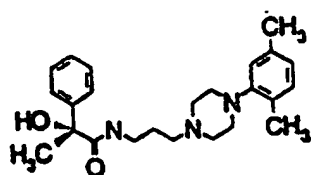
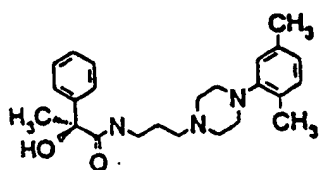
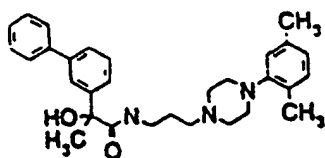
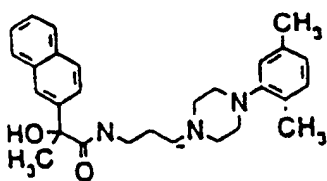


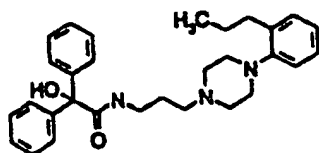
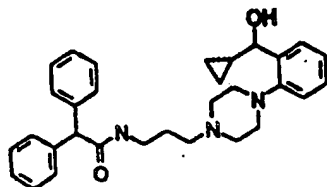
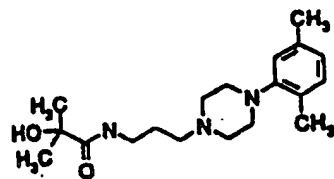
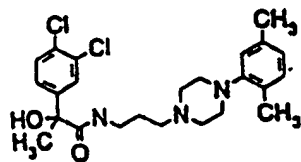
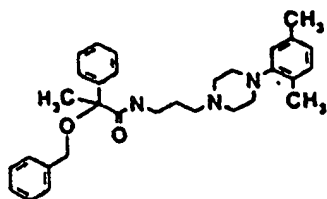
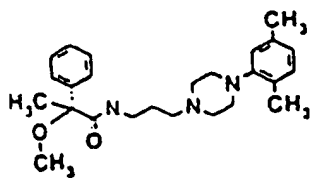






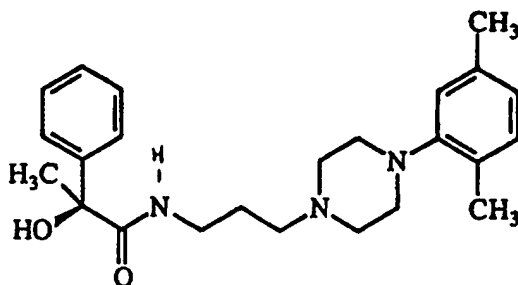






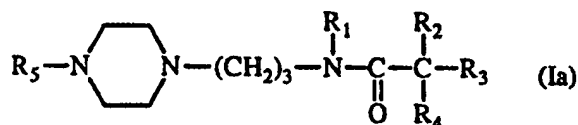
ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.

14. Composé selon la revendication 1, dans lequel ledit composé répond à la formule :



ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.

15. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule Ia :



5

dans laquelle

R₁ représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur ;

R₂ représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR₆, S(O)_mR₆ dans lequel m vaut 0, 1 ou 2, NHS(O)_nR₆ dans lequel n vaut 1 ou 2, OC(O)R₆, C(O)NR₆R₇, NR₆R₇ ou N(R₇)C(O)R₆ ;

- 10 chacun des R₃ et R₄, de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un aryle, un aryl-alkyle inférieur, un hétérocycle, ou un hétérocycle-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, OR₆, SR₆, NR₆R₇, CN, NO₂, CF₃, un hétérocycle, ou un aryle, ou R₃ et R₄, ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont
- 15 conjointement liés, forment un aryle ou un hétérocycle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, OH, ou un hydroxy-alkyle inférieur ;

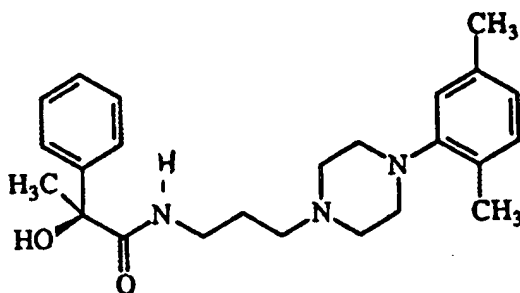
R₅ est un aryle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un cyclo-alkyle, un hydroxyl-alkyle inférieur, un hydroxy-cycloalkyle, un alcoxy-alkyle inférieur, un alcoxy-cycloalkyle, un halogène, OR₆, SR₆, NR₆R₇ ou CN ; et

- 20 chacun des R₆ et R₇, de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : un alkyle inférieur, un aryle ou un aryl-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, ou un alcoxy inférieur ; ou un de ses sels acceptables pharmaceutiquement.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 15, dans laquelle R₁ représente un hydrogène et R₅ représente le 2,5-diméthyl-phényle.

17. Composition pharmaceutique selon la revendication 16, dans laquelle R₂ représente OR₆ dans lequel R₆ représente un hydrogène, un alkyle inférieur, ou un aryl-alkyle inférieur, R₃ représente un alkyle inférieur et R₄ représente le phényle.

18. Composition pharmaceutique selon la revendication 17, dans laquelle ledit composé répond à la formule :



19. Utilisation d'un composé de formule Ia telle que définie à la revendication 15, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate.

20. Utilisation d'un composé de formule Ia telle que définie à l'une des revendications 16 à 18, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hyperplasie bénigne de la prostate.

21. Utilisation d'un composé de formule Ia telle que définie à la revendication 15, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale.

22. Utilisation d'un composé de formule Ia telle que définie à l'une des revendications 16 à 18, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale.

23. Utilisation d'un composé de formule Ia telle que définie à la revendication 15, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la cirrhose.

24. Méthode de traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, ladite méthode comprenant l'administration d'une composition pharmaceutique selon la revendication 15.

25. Méthode selon la revendication 24, ladite méthode comprenant l'administration audit patient d'une composition pharmaceutique selon la revendication 16.

26. Méthode selon la revendication 24, ladite méthode comprenant l'administration audit patient d'une composition pharmaceutique selon la revendication 17.

27. Méthode selon la revendication 24, ladite méthode comprenant l'administration audit patient d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18.

28. Méthode de traitement de l'hypertension portale, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutique efficace d'un composé ayant un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de rat qui est au moins cinq fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de rat, dans laquelle ledit composé se lie au récepteur α_1 -adrénergique avec un K_i d'au moins 1 μM .

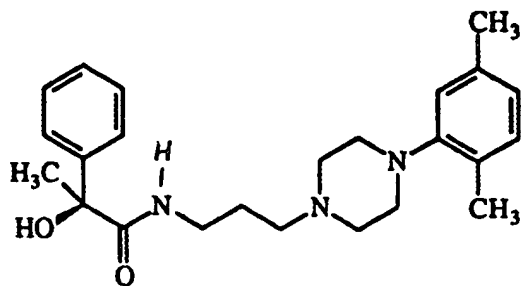
29. Méthode selon la revendication 28, dans laquelle ledit composé a un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de rat qui est au moins vingt fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de rat.

30. Méthode selon la revendication 28, dans laquelle ledit composé a également un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins cinq fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de lapin.

31. Méthode selon la revendication 29, dans laquelle ledit composé a un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins vingt fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de lapin.

32. Méthode selon la revendication 28, dans laquelle ledit composé a également un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins deux fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de la veine saphène de lapin.

33. Méthode selon la revendication 28, dans laquelle ladite méthode comprend l'administration d'un composé de formule :



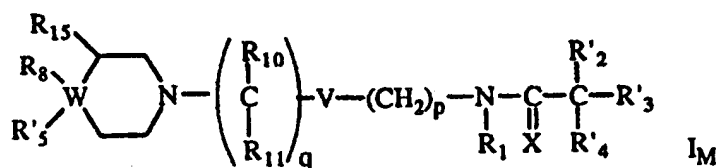
34. Méthode de traitement de l'hypertension portale, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutique efficace d'un composé ayant un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins cinq fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de lapin, dans laquelle ledit composé se lie au récepteur α_1 -adrénergique avec un K_i d'au moins 1 μM .

35. Méthode selon la revendication 34, dans laquelle ledit composé a un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins vingt fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de l'aorte de lapin.

36. Méthode selon la revendication 35, dans laquelle ledit composé a également un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins deux fois inférieur au K_b dudit composé d'inhibition de la contraction de la veine saphène de lapin.

37. Méthode de traitement de l'hypertension portale, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutique efficace d'un composé ayant un K_b d'inhibition de la contraction de la veine portale de lapin qui est au moins deux fois inférieur au K_b dudit composé pour l'inhibition de la contraction de la veine saphène de lapin dans laquelle ledit composé se lie au récepteur α_1 -adrénergique avec un K_i d'au moins 1 μM .

38. Méthode de traitement de l'hypertension portale, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I_M :



15 dans laquelle

W représente un atome d'azote ou de carbone ;

R_1 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, un aryl-alkyle inférieur, CN, CO_2R_9 , $CON(R_9)_2$, un cycloalkyle ou $(CH_2)_pCO_2R_9$;

R'_2 représente un hydrogène, un alkyle inférieur, OR_6 , $S(O)_mR_6$ dans lequel m vaut 0, 1 ou 2, $NHS(O)_nR_6$ dans lequel n vaut 1 ou 2, $OC(O)R_6$, $C(O)NR_6R_7$, NR_6R_7 , $N(R_7)C(O)R_6$, CO_2R_{10} , $(CH_2)_pCO_2R_{10}$, OR_{12} , $N-R_{12}-R_{13}$, $(CH_2)_pCN(R_{10})_2$ ou CR'_2 forme un cycle cyclopropyle et l'un de R'_3 et R'_4 n'existe pas.

chacun des R'_3 et R'_4 , de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : alkyle ou alkoxy inférieur, un cycloalkyle, un aryle, un aryl-alkyle inférieur, un hétérocycle, un hétérocycle-alkyle inférieur ou $NR'_{10}R''_{10}$, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un halogène, OR_6 , SR_6 , NR_6R_7 , CN, NO_2 , un hétérocycle, un aryle ou un méthylènedioxy sur deux carbones adjacents, ou R'_3 et R'_4 , ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont conjointement liés, forment un aryle ou un

hétérocycle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, OH, ou un hydroxy-alkyle inférieur ;

- 5 R₅ est un radical alkyle inférieur, aryle ou hétérocycle substitué ou non-substitué, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un cyclo-alkyle, un hydroxyl-alkyle inférieur, un hydroxy-cycloalkyle, un alcoxy-alkyle inférieur, un alcoxy-cycloalkyle, un halogène, un méthylènedioxy sur deux carbones adjacents, OR₆, SR₆, NR₆R₇, CN, CO₂R₁₀, (CH₂)_pCON(R₁₀)₂ ou (CH₂)_pCO₂R₁₀ ;

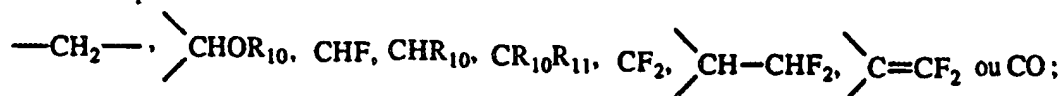
- 10 chacun des R₆ et R₇, de façon indépendante l'un de l'autre, représente un hydrogène ou l'un des composés suivants substitués ou non-substitués : un alkyle inférieur, un aryle ou un aryl-alkyle inférieur, dans lequel ledit substituant est un alkyle inférieur, un halogène, ou un alcoxy inférieur ;

R₈ est choisi parmi les hydrogène, cyano, CO₂R₉, CON(R₉)₂ ou aryle, étant entendu que lorsque W est un atome d'azote, R₈ n'existe pas ;

- 15 chacun de R₉, R₁₀, R'₁₀, R''₁₀ et R₁₁, de façon indépendante l'un de l'autre, est hydrogène, alkyle inférieur ou cycloalkyle, les radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes ;

chacun de R₁₂ et R₁₃, de façon indépendante l'un de l'autre, représente l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou un cycloalkyle substitué ou non substitué, CHO, COR₁₀, CONR₁₀R₁₁ ou (CH₂)_pOR₁₀ ;

- 20 V est choisi parmi



q est un entier de 0 à 3 ;

p est un entier de 0 à 3 ;

- 25 X est choisi parmi l'oxygène, le soufre ou NR₁₄, dans lequel R₁₄ est hydrogène, cyano ou SO₂R₁₀ ;

R₁₅ est hydrogène ou hydroxy ;

étant entendu que lorsque n = p = 0, V ne représente pas CH₂OR₁₀.

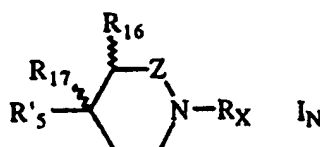
ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

39. Méthode de traitement de la cirrhose, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I_M telle que définie à la revendication 38.

40. Utilisation d'un produit de formule I_M telle que définie à la revendication 38, pour la
5 préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale.

41. Utilisation d'un produit de formule I_M telle que définie à la revendication 38, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la cirrhose.

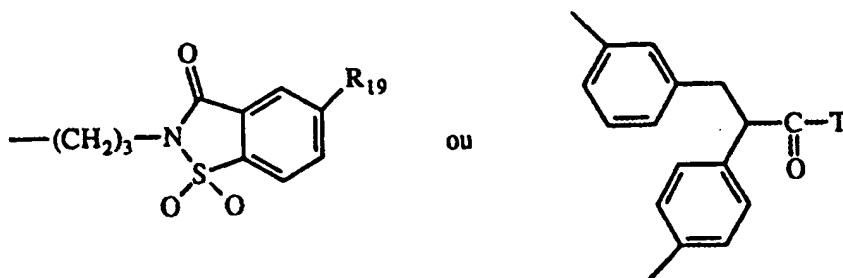
42. Méthode de traitement de l'hypertension portale ou de la cirrhose, ladite méthode
10 comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I_N :



dans laquelle R'_5 , R_9 et R_{10} ont la signification indiquée à la revendication 38 ;

Z représente un radical CHR_{18} ou NHR_9 ;

R_X est choisi parmi les radicaux



15

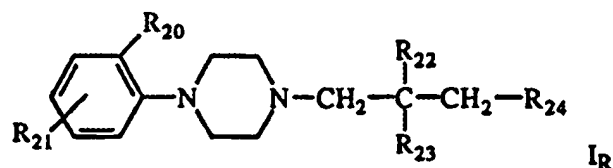
dans lesquels R_{19} représente un atome d'hydrogène ou un atome de chlore ;

T représente un radical $-NH-(CH_2)_3$ ou $-N$ (cyclohexyl) ;

R_{16} , R_{17} et R_{18} sont choisis parmi l'hydrogène et les radicaux cyano, aryle, hétérocycle, $CONR_9R_{10}$, CO_2R_9 ou SO_2R_9 .

43. Utilisation d'un produit de formule I_N telle que définie à la revendication 42, pour la
20 préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

44. Méthode de traitement de l'hypertension portale, ladite méthode comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule I_R :



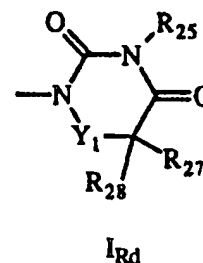
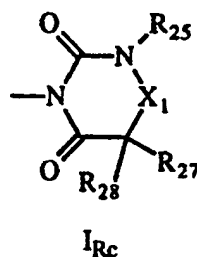
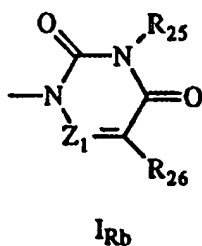
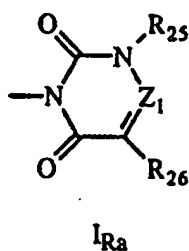
dans laquelle :

- 5 R₂₀ représente acétylamino, amino, cyano, trifluoroacétylamino, un halogène, un hydrogène, hydroxy, nitro, méthylsulfonylamino, 2-propynyloxy ou l'un des radicaux substitués une à trois fois par des atomes d'halogène ou non-substitués suivants : un alkyle inférieur, un cycloalkyle inférieur, un cycloalkyl-alkyle inférieur, un alcoxy inférieur, un cycloalkyloxy, un cycloalkyl-alcoxy inférieur ou un alkylthio inférieur ; ou bien un des radicaux suivants :
- 10 aryle, un aryl-alkyle, un hétérocycle, un hétérocycle-alkyle inférieur, un aryloxy, un aryl-alcoxy inférieur, un hétérocycle-oxy ou un hétérocycle-alcoxy inférieur, dans lesquels le radical aryle ou l'hétérocycle sont éventuellement substitués par un ou deux radicaux indépendants choisis parmi un atome d'halogène et le radical cyano ;

- R₂₁ représente CN, un halogène, un hydrogène, hydroxy ou l'un des radicaux suivants
- 15 éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogène : un alkyle inférieur ou un alcoxy inférieur ;

R₂₂ et R₂₃ représentent, de façon indépendante, hydrogène ou méthyle ou, ensemble, l'éthylène ;

R₂₄ représente un des composés de formule I_{Ra}, I_{Rb}, I_{Rc} et I_{Rd} suivantes :



20

dans lesquelles :

X₁ représente C(O), CH₂ ou CH(OH) ;

Y₁ représente CH₂ ou CH(OH) ;

Z₁ représente N ou C(R₂₉), dans lequel R₂₉ représente hydrogène, un alkyle inférieur ou hydroxy ;

5 R₂₅ représente un hydrogène, un des radicaux suivants éventuellement substitué par un à trois atomes d'halogène : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un cycloalkyl-alkyle inférieur ; ou un des radicaux suivants : un aryle, un hétérocycle, un aryl-alkyle inférieur ou un hétérocycle-alkyle inférieur, dans lesquels le radical aryle ou l'hétérocycle sont éventuellement substitués par un à trois radicaux choisis parmi l'atome d'halogène, cyano, un alcoxy inférieur, un alkyle inférieur ou un aryle ;

10 R₂₆ représente R₃₀C(O)-, carbamoyle, cyano, di(alkyle inférieur)amino, un halogène, un hydrogène, hydroxy, hydroxyiminométhyle, R₃₀S, R₃₀SO₂ ; un des radicaux substitués par un à trois radicaux choisis parmi un halogène, hydroxy ou un alcoxy inférieur, ou non-substitués suivants : un alkyle inférieur, un cycloalkyle, un alcoxy inférieur ou un alcoxy inférieur-alkyle inférieur ; ou un des radicaux suivants : un aryle, un hétérocycle, un aryl-alkyle inférieur ou un hétérocycle-alkyle inférieur, dans lesquels le radical aryle ou l'hétérocycle
15 sont éventuellement substitués par un à trois radicaux choisis parmi un halogène, cyano, un alcoxy inférieur, un alkyle inférieur ou un aryle ; ou R₂₆ et R₂₉ forment ensemble le radical -CH₂-(CH₂)₂-CH₂- ;

R₂₇ et R₂₈ représentent, de façon indépendante, un hydrogène, hydroxy, méthyle ou éthyle ;

R₃₀ représente un alkyle inférieur ;

20 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de ses N-oxydes.

45. Utilisation d'un produit de formule I_R telle que définie à la revendication 44, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter l'hypertension portale ou la cirrhose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00615

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D295/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 08480 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 21 March 1996 see page 79 - page 92; claims ---	1-45
A	WO 93 21179 A (AKTIEBOLAGET ASTRA) 28 October 1993 see page 44 - page 56; claims ---	1-45
A	WO 95 00131 A (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INCORPORATED) 5 January 1995 see page 55 - page 68; claims ---	1-45
A	EP 0 434 561 A (ADIR ET COMPAGNIE) 26 June 1991 see page 31 - page 40; claims ---	1-45
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 July 1997		Date of mailing of the international search report 29.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 epp nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00615

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 263 110 A (JOHN WYETH&BROTHER LIMITED) 14 July 1993 see page 14 - page 17; claims ---	1-45
A	EP 0 395 313 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 31 October 1990 see page 27 - page 37; claims ---	1-45
A	EP 0 048 045 A (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V.) 24 March 1982 see the whole document ---	1-45
A	WO 95 04049 A (RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICI S.A.) 9 February 1995 see page 46 - page 54; claims ---	1-45
A	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29 November 1989 see the whole document -----	1-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9608480 A	21-03-96	DE 19520499 A AU 3567195 A CA 2200083 A EP 0781277 A	21-03-96 29-03-96 21-03-96 02-07-97
WO 9321179 A	28-10-93	AU 3964393 A BG 98281 A CA 2109816 A CZ 9302701 A EP 0594813 A HU 68891 A JP 6508378 T NO 934426 A,B SI 9300191 A SK 138993 A	18-11-93 30-09-94 28-10-93 17-08-94 04-05-94 28-08-95 22-09-94 06-12-93 31-12-93 09-11-94
WO 9500131 A	05-01-95	AU 7177694 A EP 0714292 A ZA 9404513 A	17-01-95 05-06-96 16-01-96
EP 434561 A	26-06-91	FR 2655988 A AT 129241 T AU 635369 B AU 6823590 A CA 2032713 A DE 69023105 D DE 69023105 T ES 2080815 T IE 70927 B JP 3291275 A JP 6076395 B OA 9477 A US 5143916 A US 5166157 A US 5162324 A US 5162321 A US 5166156 A	21-06-91 15-11-95 18-03-93 27-06-91 21-06-91 23-11-95 30-05-96 16-02-96 15-01-97 20-12-91 28-09-94 15-11-92 01-09-92 24-11-92 10-11-92 10-11-92 24-11-92
GB 2263110 A	14-07-93	AU 3169793 A BR 9207030 A	03-08-93 05-12-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2263110 A		CA 2125182 A	22-07-93
		EP 0620817 A	26-10-94
		FI 943247 A	07-07-94
		WO 9314076 A	22-07-93
		HU 70513 A	30-10-95
		JP 7502739 T	23-03-95
		NZ 246205 A	20-12-96
		US 5532242 A	02-07-96
		ZA 9300141 A	08-07-94

EP 395313 A	31-10-90	AU 619677 B	30-01-92
		AU 5377890 A	25-10-90
		AU 619678 B	30-01-92
		AU 5377990 A	25-10-90
		CA 2015033 A	22-10-90
		CA 2015034 A	22-10-90
		EP 0395312 A	31-10-90
		FI 93832 B	28-02-95
		GB 2230780 A,B	31-10-90
		GB 2230781 A,B	31-10-90
		GB 2255976 A,B	25-11-92
		HK 171395 A	17-11-95
		HU 9500568 A	30-10-95
		IE 65362 B	18-10-95
		IE 64038 B	28-06-95
		IL 94151 A	31-08-95
		IL 94160 A	24-06-94
		JP 3011059 A	18-01-91
		JP 3020263 A	29-01-91
		PT 93824 B	30-09-96
		PT 93825 B	30-09-96
		US 5340812 A	23-08-94
		US 5420278 A	30-05-95
		US 5541326 A	30-07-96
		US 4921958 A	01-05-90
		US 4988814 A	29-01-91
		US 5364849 A	15-11-94
		US 5382583 A	17-01-95

EP 48045 A	24-03-82	NL 8005133 A	01-04-82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00615

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 48045 A		AU 7502981 A CA 1155116 A CS 228532 B JP 57081464 A	18-03-82 11-10-83 14-05-84 21-05-82
WO 9504049 A	09-02-95	IT M1931717 A AU 7532394 A CA 2168443 A CN 1132508 A EP 0711288 A JP 9500883 T NO 960371 A NZ 271634 A ZA 9405625 A	30-01-95 28-02-95 09-02-95 02-10-96 15-05-96 28-01-97 29-03-96 25-09-96 07-03-95
EP 343961 A	29-11-89	AT 132862 T AU 628341 B AU 3502589 A DE 68925385 D DE 68925385 T DK 168665 B ES 2081302 T FI 94130 B GB 2218988 A,B IE 64151 B IL 90279 A JP 2015059 A PT 90633 B US 5482940 A US 5380725 A US 5010078 A US 5106849 A US 5278160 A US 5254552 A	15-01-96 17-09-92 30-11-89 22-02-96 15-05-96 16-05-94 01-03-96 13-04-95 29-11-89 12-07-95 30-03-95 18-01-90 30-11-94 09-01-96 10-01-95 23-04-91 21-04-92 11-01-94 19-10-93

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 97/00615

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D295/12		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 08480 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 21 Mars 1996 voir page 79 - page 92; revendications ---	1-45
A	WO 93 21179 A (AKTIEBOLAGET ASTRA) 28 Octobre 1993 voir page 44 - page 56; revendications ---	1-45
A	WO 95 00131 A (CAMBRIDGE NEUROSCIENCE INCORPORATED) 5 Janvier 1995 voir page 55 - page 68; revendications ---	1-45
A	EP 0 434 561 A (ADIR ET COMPAGNIE) 26 Juin 1991 voir page 31 - page 40; revendications ---	1-45
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">17 Juillet 1997</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29.07.97</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Luyten, H</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 97/00615

C.(suite) DOCUMENTS C NSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GB 2 263 110 A (JOHN WYETH&BROTHER LIMITED) 14 Juillet 1993 voir page 14 - page 17; revendications ---	1-45
A	EP 0 395 313 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 31 Octobre 1990 voir page 27 - page 37; revendications ---	1-45
A	EP 0 048 045 A (DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V.) 24 Mars 1982 voir le document en entier ---	1-45
A	WO 95 04049 A (RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICI S.A.) 9 Février 1995 voir page 46 - page 54; revendications ---	1-45
A	EP 0 343 961 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29 Novembre 1989 voir le document en entier -----	1-45

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No
PCT/FR 97/00615

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9608480 A	21-03-96	DE 19520499 A	21-03-96
		AU 3567195 A	29-03-96
		CA 2200083 A	21-03-96
		EP 0781277 A	02-07-97

WO 9321179 A	28-10-93	AU 3964393 A	18-11-93
		BG 98281 A	30-09-94
		CA 2109816 A	28-10-93
		CZ 9302701 A	17-08-94
		EP 0594813 A	04-05-94
		HU 68891 A	28-08-95
		JP 6508378 T	22-09-94
		NO 934426 A,B	06-12-93
		SI 9300191 A	31-12-93
		SK 138993 A	09-11-94

WO 9500131 A	05-01-95	AU 7177694 A	17-01-95
		EP 0714292 A	05-06-96
		ZA 9404513 A	16-01-96

EP 434561 A	26-06-91	FR 2655988 A	21-06-91
		AT 129241 T	15-11-95
		AU 635369 B	18-03-93
		AU 6823590 A	27-06-91
		CA 2032713 A	21-06-91
		DE 69023105 D	23-11-95
		DE 69023105 T	30-05-96
		ES 2080815 T	16-02-96
		IE 70927 B	15-01-97
		JP 3291275 A	20-12-91
		JP 6076395 B	28-09-94
		OA 9477 A	15-11-92
		US 5143916 A	01-09-92
		US 5166157 A	24-11-92
		US 5162324 A	10-11-92
		US 5162321 A	10-11-92
		US 5166156 A	24-11-92

GB 2263110 A	14-07-93	AU 3169793 A	03-08-93
		BR 9207030 A	05-12-95

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 97/00615

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2263110 A		CA 2125182 A	22-07-93
		EP 0620817 A	26-10-94
		FI 943247 A	07-07-94
		WO 9314076 A	22-07-93
		HU 70513 A	30-10-95
		JP 7502739 T	23-03-95
		NZ 246205 A	20-12-96
		US 5532242 A	02-07-96
		ZA 9300141 A	08-07-94

EP 395313 A	31-10-90	AU 619677 B	30-01-92
		AU 5377890 A	25-10-90
		AU 619678 B	30-01-92
		AU 5377990 A	25-10-90
		CA 2015033 A	22-10-90
		CA 2015034 A	22-10-90
		EP 0395312 A	31-10-90
		FI 93832 B	28-02-95
		GB 2230780 A,B	31-10-90
		GB 2230781 A,B	31-10-90
		GB 2255976 A,B	25-11-92
		HK 171395 A	17-11-95
		HU 9500568 A	30-10-95
		IE 65362 B	18-10-95
		IE 64038 B	28-06-95
		IL 94151 A	31-08-95
		IL 94160 A	24-06-94
		JP 3011059 A	18-01-91
		JP 3020263 A	29-01-91
		PT 93824 B	30-09-96
		PT 93825 B	30-09-96
		US 5340812 A	23-08-94
		US 5420278 A	30-05-95
		US 5541326 A	30-07-96
		US 4921958 A	01-05-90
		US 4988814 A	29-01-91
		US 5364849 A	15-11-94
		US 5382583 A	17-01-95

EP 48045 A	24-03-82	NL 8005133 A	01-04-82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 97/00615

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 48045 A		AU 7502981 A CA 1155116 A CS 228532 B JP 57081464 A	18-03-82 11-10-83 14-05-84 21-05-82
WO 9504049 A	09-02-95	IT M1931717 A AU 7532394 A CA 2168443 A CN 1132508 A EP 0711288 A JP 9500883 T NO 960371 A NZ 271634 A ZA 9405625 A	30-01-95 28-02-95 09-02-95 02-10-96 15-05-96 28-01-97 29-03-96 25-09-96 07-03-95
EP 343961 A	29-11-89	AT 132862 T AU 628341 B AU 3502589 A DE 68925385 D DE 68925385 T DK 168665 B ES 2081302 T FI 94130 B GB 2218988 A,B IE 64151 B IL 90279 A JP 2015059 A PT 90633 B US 5482940 A US 5380725 A US 5010078 A US 5106849 A US 5278160 A US 5254552 A	15-01-96 17-09-92 30-11-89 22-02-96 15-05-96 16-05-94 01-03-96 13-04-95 29-11-89 12-07-95 30-03-95 18-01-90 30-11-94 09-01-96 10-01-95 23-04-91 21-04-92 11-01-94 19-10-93